

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

Ivana Tatarović

**USPOREDBA ANTROPOMETRIJSKIH METODA
I UPITNIKA ZA PROCJENU STATUSA UHRANJENOSTI
U OBOJELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI**

DIPLOMSKI RAD

Osijek, ožujak, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane
Katedra za prehranu
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij Znanost o hrani i nutricionizam

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

Nastavni predmet: Dijetoterapija

Tema rada je prihvaćena na II. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2018./2019. održanoj 29. studenoga 2018.

Mentor: izv. prof. dr. sc. *Ines Banjari*

Komentor doc. dr. sc. *Svetlana Tomić*, dr. med.

Usporedba antropometrijskih metoda i upitnika za procjenu statusa uhranjenosti u oboljelih od Parkinsonove bolesti

Ivana Tatarović, 466/DI

Sažetak:

Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest kompleksne i još uvijek nejasne etiologije. Simptomatika bolesti se nerijetko povezuje s rizikom za pothranjenost oboljelih koja za posljedicu ima bržu progresiju bolesti. Cilj rada bio je utvrditi status uhranjenosti antropometrijskim mjerenjima i procijeniti rizik za pothranjenost oboljelih od PB. Ukupno 39 oboljelih od PB, 24 muškaraca (61,5 %) i 15 žena (38,5 %) prosječne dobi 65 ± 9 godina (42–82 godine) s prosječnim trajanjem bolesti od $4,6 \pm 3,8$ godina je sudjelovalo u istraživanju. Srednji indeks tjelesne mase (ITM) iznosi $30,5 \text{ kg/m}^2$ s prosječnim udjelom masnog tkiva od 30,7 % što ukazuje na problem visceralne debljine i povećani rizikom od kardiometaboličkih komplikacija. Ipak, prema udjelu mišićnog tkiva čak 68 % oboljelih ima sniženi udio mišićnog tkiva a njih 13 % ima značajno snižen udio mišićnog tkiva ($<31,5$ % muškarci, $<21,5$ % žene). Rizik od pothranjenosti je značajno varirao s obzirom na primijenjeni upitnik: 31 % prema MNA-SF, 15 % prema MST i čak 56 % prema SNAQ upitniku. Rizik od pothranjenosti je češći kod oboljelih koji su prema ITM-u pretili prema MNA-SF ($p=0,003$) i MST upitniku ($p=0,016$), kao i ukoliko oboljeli imaju niži udio mišićnog tkiva ($p=0,017$). Utvrđen je i niz drugih čimbenika povezanih s konzumacijom hrane koji mogu pogoršati status uhranjenosti oboljelih od PB-a.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, rizik za pothranjenost, antropometrija, upitnici za procjenu statusa uhranjenosti

Rad sadrži: 62 stranica
8 slika
8 tablica
1 priloga
95 literaturnih referenci

Jezik izvornika: Hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

- | | |
|--|---------------|
| 1. prof. dr. sc. <i>Daniela Čačić Kenjerić</i> | predsjednik |
| 2. izv. prof. dr. sc. <i>Ines Banjari</i> | član-mentor |
| 3. doc. dr. sc. <i>Svetlana Tomić</i> , dr. med. | član-komentor |
| 4. izv. prof. dr. sc. <i>Ivica Strelec</i> | zamjena člana |

Datum obrane: 14. ožujka 2019.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Food and Nutrition Research
Subdepartment of Nutrition
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

Graduate program Food science and Nutrition

Scientific area: Biotechnical sciences

Scientific field: Nutrition

Course title: Diet therapy

Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. II held on November 29, 2018.

Mentor: *Ines Banjari*, PhD, associate prof.

Co-mentor *Svetlana Tomić*, MD, assistant prof.

The Comparison of Anthropometric Methods and Questionnaires for the Assessment of Nutritional Status of Patients with Parkinson's Disease

Ivana Tatarović, 466/DI

Summary:

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease of complex and still unknown aetiology. The symptomatology is often associated with the risk of malnutrition that leads to more rapid progression of the disease. The aim was to determine nutritional status of PD patients with anthropometric measurements and to assess their risk of malnutrition. Total of 39 PD patients, 24 men (61.5 %) and 15 women (38.5 %), average age 65 ± 9 years (42–82 years) with average diagnosis duration of 4.6 ± 3.8 years participated in the study. The average Body Mass Index (BMI) was 30.5 kg/m^2 and the average fat mass 30.7 %, indicating the problem of visceral adiposity and related cardiometabolic risks. However, 68 % of PD patients have reduced fat free mass and 13 % have severely low fat free mass (<31.5 % men, <21.5 % women). The risk of malnutrition differed between questionnaires used: 31 % according to MNA-SF, 15 % according to MST, and even 56 % according to SNAQ. The risk was more frequent in obese PD patients (based on their BMI) according to MNA-SF ($p=0.003$) and MST questionnaire ($p=0.016$), as well as if PD patients have lower fat free mass % ($p=0.017$). Additional factors related to food consumption that can deteriorate PD patient's nutritional status were identified.

Key words: Parkinson's disease, risk of malnutrition, anthropometric measurements, Nutritional Assessment Questionnaires

Thesis contains: 62 pages
8 figures
8 tables
1 supplements
95 references

Original in: Croatian

Defense committee:

- | | |
|---|---------------|
| 1. <i>Daniela Čačić Kenjerić</i> , PhD, prof. | chair person |
| 2. <i>Ines Banjari</i> , PhD, associate prof. | Supervisor |
| 3. <i>Svetlana Tomić</i> , MD, PhD, assistant prof. | co-supervisor |
| 4. <i>Ivica Strelec</i> , PhD, associate prof. | stand-in |

Defense date: March 14, 2019

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Jedno VELIKO HVALA mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Banjari na nesebičnoj pomoći, savjetima, podršci i usmjeravanju tijekom izrade ovog diplomskog rada. Bila mi je iznimna čast i zadovoljstvo imati Vas za mentoricu. Zaista sam puno toga naučila od Vas.

Također puno zahvaljujem doc. dr. sc. Svetlani Tomić, dr. med. na pomoći oko pacijenata i ukazanom povjerenju, Udruzi bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti „Buđenje“ iz Osijeka i svim ostalim ispitanicima koji su sudjelovali u popunjavanju ankete.

HVALA svim mojim dragim prijateljima koji su uvijek bili uz mene, podupirali me i vjerovali u mene! Zbog vas ću ovo radoblje pamtiti do kraja života.

Konačno, najveće HVALA mojoj majci i braći na odricanju, ljubavi i bezuvjetnoj podršci kroz cijelo školovanje. Zbog Vas ovaj rad i postoji.

Ante, Anđelko i Marko – vama posvećujem ovaj diplomski rad.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	3
2.1. OPĆENITO O PARKINSONOVOJ BOLESTI	4
2.2. UČESTALOST PARKINSONOVE BOLESTI.....	6
2.3. PATOFIZIOLOGIJA	6
2.4. ETIOLOGIJA.....	8
2.4.1.Genetski čimbenici rizika	8
2.4.2. Utjecaj pesticida na razvoj PB	10
2.4.3. Utjecaj ostalih čimbenika na razvoj PB	12
2.5. SIMPTOMI PARKINSONOVE BOLESTI	17
2.5.1. Motorički simptomi.....	17
2.5.2. Nemotorički simptomi	18
2.6. DIJETOTERAPIJSKI PRISTUP I PRAĆENJE STATUSA UHRANJENOSTI OBOLJELIH	19
2.6.1. Utjecaj prehrane i životnih navika na rizik od Parkinsonove bolesti.....	19
2.6.2. Dijetoterapijski pristup	22
2.6.3. Status uhranjenosti	23
2.7. LIJEČENJE	27
3. EKSPERIMENTALNI DIO	29
3.1. ZADATAK	30
3.2. ISPITANICI I METODE	30
3.2.1. Ispitanici.....	30
3.2.2. Anketa.....	30
3.2.3. Antropometrijska mjerenja	32
3.3. STATISTIČKA ANALIZA	32
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	33
4.1. OPĆI PODACI O ISPITANICIMA	34
4.2. PROCJENA STATUSA UHRANJENOSTI.....	35
4.3. PROCJENA RIZIKA OD POTHANJENOSTI	39
4.4. KVALITETA ŽIVOTA I OPĆE PREHRAMBENE NAVIKE	43
5. ZAKLJUČCI	48
6. LITERATURA	51
7. PRILOZI	59

Popis oznaka, kratica i simbola

α -MS	melanokortin (eng. <i>α-melanocyte-stimulating hormone</i>)
ARIC	prospektivna studija o riziku od ateroskleroze (eng. <i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>)
CCK	kolecistokinin (eng. <i>Cholecystokinin</i>)
CNS	središnji živčani sustav (eng. <i>Central Nervous System</i>)
CRH	kortikoliberin (eng. <i>corticotropin-releasing hormone</i>)
DASH	prehrambene smjernice za borbu protiv hipertenzije (eng. <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)
DHA	dokozaheksaenska kiselina (eng. <i>Docosahexaenoic Acid</i>)
DJ-1	(eng. <i>Parkinsonism Associated Deglycase</i>) (PARK7)
EGCG	epigalokatehin-3 galat (eng. <i>Epigallocatechin-3-gallate</i>)
EPA	eikozapentaenska kiselina (eng. <i>Eicosapentaenoic Acid</i>)
ESPEN	Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (eng. <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>)
GLP-1	glukagonu sličan peptid 1 (eng. <i>glucagon-like-peptide</i>)
IPAQ	međunarodni upitnik tjelesne aktivnosti (eng. <i>International Physical Activity Questionnaire</i>)
ITM	indeks tjelesne mase (eng. BMI; <i>Body Mass Index</i>)
LRRK2	leucinom bogata ponavljajuća kinaza 2 (eng. <i>Leucine Rich Repeat Kinase 2</i>)
MAO-B	inhibitori monoaminooksidaze B (eng. <i>Monoamine Oxidase B</i>)
MNA	upitnik za procjenu stanja uhranjenosti (eng. <i>Mini Nutritional Assessment</i>)
MNA-SF	upitnik za procjenu stanja uhranjenosti (eng. <i>Mini Nutritional Assesment-Short Form</i>)
MeDi	mediteranska dijeta (eng. <i>Mediterranean Diet</i>)
MIND	dijeta za snižavanje krvnog tlaka (eng. <i>Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay Diet</i>)
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin

MST	upitnik za procjenu stanja uhranjenosti (eng. <i>Malnutrition Screening Tool</i>)
MUFA	mononezasićene masne kiseline (eng. <i>monounsaturated fatty acids</i>)
MUST	univerzalni obrazac za procjenu malnutricije (eng. <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i>)
NPY	neuropeptid Y (eng. <i>Neuropeptide Y</i>)
NRS-2002	upitnik za procjenu nutritivnog rizika (eng. <i>Nutritional Risk Screening - 2002</i>)
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
OXM	oksintomodulin (eng. <i>Oxyntomodulin</i>)
PARK2	parkin (eng. <i>parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase</i>)
PB	Parkinsonova bolest
PINK1	(eng. <i>PTEN induced putative kinase 1</i>) (PARK6)
PP	pankreasni polipeptid
PPAR	receptori aktivirani peroksisomnim proliferatorima (eng. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
PUFA	polinezasićene masne kiseline (eng. <i>polyunsaturated fatty acids</i>)
REM	REM faza sna (eng. <i>Rapid Eye Movements</i>)
RR	relativni rizik (eng. <i>Relative risk</i>)
ROS	reaktivne vrste kisika (eng. <i>Reactive oxygen species</i>)
SAD	Sjedinjene Američke Države
SNAQ	upitnik za procjenu stanja uhranjenosti (eng. <i>Short Nutritional Assesment Questionnaire</i>)
SNCA	gen koji kodira alfa-sinuklein (eng. <i>synuclein alpha</i>) (PARK4, PARK1)
SPECT	jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (eng. <i>single photon emission computed tomography</i>)
SF-36	upitnik za procjenu kvalitet života povezane sa zdravljem (eng. <i>Short Form 36</i>)
UPS	ubikvitinsko-proteasomski sustav

Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest koja nastaje propadanjem brojnih živčanih struktura u mozgu uključujući i nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona. Smatra se da bolest nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika, a simptomi bolesti se dijele na motoričke i nemotoričke (Gelb i sur., 1999). U Europi i SAD-u milijun ljudi živi s PB, a godišnje se prosječno javlja između 60 000 do 100 000 novooboljelih. Prema dostupnim podacima, u Hrvatskoj je oko 6 000 dijagnosticiranih bolesnika (Relja, 2004).

Dijagnoza PB se postavlja na osnovi anamneze, neurološkog pregleda i terapijskog odgovora (levodopa test). Liječenje je individualno i započinje odmah nakon postavljanja dijagnoze. U liječenju se koriste lijekovi koji izravno ili neizravno nadoknađuju nedostatak dopamina u mozgu, lijekovi koji djeluju na dopaminske receptore ili oni koji usporavaju razgradnju dopamina. Liječenje ne sprečava progresiju bolesti već utječe na poboljšanje kvalitete života (Tomić, 2016).

Patofiziologija PB-a je kompleksna i još uvijek nepotpuno razjašnjena. Osnovna karakteristika PB je propadanje neurona bogatih melatoninom koji proizvode dopamin u *Supstanciji nigri*, a prisutnost Lewyevih tjelešaca potvrđuje da se radi o PB (Bene i sur., 2009). Simptomi se javljaju nakon što propadne 60 do 70 % dopaminergičkih neurona. Do danas prepoznati čimbenici rizika za PB uključuju muški spol, česte ozljede glave, izloženost pesticidima, upotreba vode s izvora, život u ruralnim područjima i pozitivna obiteljska anamneza. S druge strane, pijenje kave, pušenje i upotreba nesteroidnih antiupalnih lijekova smanjuju rizik od nastanka PB-a (Perić i Telarović, 2012).

Barichella i sur. (2009) naglašavaju da su fizička aktivnost i pravilna prehrana važni za održavanje tjelesne mase kod oboljelih jer zbog brojnih gastrointestinalnih problema (disfagija, konstipacija) te uslijed motoričkih simptoma bolesti može doći do neželjenog gubitka kilograma čime se pogoršava stanje oboljelog. U procjeni stanja uhranjenosti se koriste različite antropometrijske mjere kao i veći broj kratkih upitnika.

Cilj ovog diplomskog rada bio je procijeniti stanje uhranjenosti oboljelih od Parkinsonove bolesti direktnim antropometrijskim mjerenjima i procijeniti rizik za pothranjenost te utvrditi razinu povezanosti sa stadijem bolesti, prisutnim simptomima i kvalitetom života oboljelih.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. OPĆENITO O PARKINSONOVOJ BOLESTI

Parkinsonova bolest (PB) je progresivna neurodegenerativna bolest koja nastaje propadanjem brojnih živčanih struktura u mozgu uključujući i nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona. Smatra se da bolest nastaje interakcijom genskih i okolišnih čimbenika, a simptomi bolesti se dijele na motoričke i nemotoričke. Motorički simptomi podrazumijevaju tzv. četiri kardinalna simptoma: tremor (drhtanje), rigor (ukočenost mišića), bradikineziju (usporenost, smanjena amplituda pokreta) i posturalnu nestabilnost (smetnje ravnoteže i balansa) (Gelb i sur., 1999). Među nemotoričkim simptomima najveći problem predstavljaju neuropsihijatrijski simptomi, a vodeća je depresija koja se javlja kod 45 % pacijenata te apatija (Miletić i sur., 2016).

James Parkinson je 1817. godine u svojoj monografiji o „drhtavoj paralizii“ (eng. „*An Essay on the Shaking Palsy*“) prvi opisao Parkinsonovu bolest te je bolest dobila ime po njemu. PB se najčešće javlja u dobi iznad 60 godina, no primjećuje se sve češća pojava kod mlađih ljudi.

Etiologija bolesti je još uvijek nepoznata, a smatra se kako više udruženih čimbenika pridonosi razvoju bolesti među kojima se ističu utjecaj okolišnih čimbenika i genetska predispozicija. Veliki broj dokaza upućuje na to da su mutacije u mitohondrijskoj DNA i oksidativni stres ključni čimbenici u razvoju neurodegenerativnih bolesti (Lin i Beal, 2006).

Prvi, najčešći znakovi bolesti, tzv. pre-motorički simptomi su poremećaj mirisa i REM faze spavanja, zatvor, depresija i apatija (Simmons, 2018). Osobe sve više poprimaju karakterističan izgled kako se bolest razvija (**Slika 1**).

Parkinsonizam je klinički sindrom koji se odnosi na skup tipičnih motoričkih simptoma: bradikinezije, rigora, tremora u mirovanju i posturalne nestabilnosti. Može se prema etiologiji podijeliti na primarni i sekundarni parkinsonizam (Babić i Mahović, 2008):

- Primarni se javlja u oko 95 % slučajeva kao posljedica idiopatskog ili tipičnog PB-a. Uzročnik je u pravilu nepoznat, a gubitak neurona nastaje složenom interakcijom genskih i okolišnih čimbenika.
- Sekundarni se javlja kod manjeg broja oboljelih, poznatog je uzroka i ponekad izlječiv. Može se javiti kao posljedica uporabe određenih lijekova, zaraznih bolesti poput virusnog encefalitisa, ateroskleroze, degenerativnih bolesti središnjega živčanog sustava ili metaboličkog poremećaja poput Wilsonove bolesti.



Slika 1 Tipičan izgled osobe s Parkinsonovom bolesti (Wikipedia, 2018)

Bolest se može javiti u djetinjstvu ili adolescenciji, iako vrlo rijetko (tzv. juvenilni parkinsonizam) (Bene i sur., 2009).

Već je spomenuto kako odumiru dopaminergički neuroni u dijelu mozga poznatijem kao *Substantia nigra* (crna tvar) koji upravlja sustavima nagrade i kretanja. Uz to dolazi i do nedostatka drugih neurotransmitera (serotonina, adrenalina, acetilkolina) kao posljedica propadanja drugih živčanih stanica (Feldman i Ratner, 2005).

Dijagnoza PB-a se postavlja na osnovi anamneze, neurološkog pregleda i terapijskog odgovora (levodopa test). Liječenje bolesti je individualno, a treba započeti odmah nakon postavljene dijagnoze. U liječenju bolesti koriste se lijekovi koji izravno ili neizravno nadoknađuju nedostatak dopamina u mozgu, lijekovi koji djeluju na dopaminske receptore ili oni lijekovi koji usporavaju razgradnju dopamina. Liječenje ne sprečava progresiju bolesti već utječe na poboljšanje kvalitete života (Tomić, 2016).

2.2. UČESTALOST PARKINSONOVE BOLESTI

Uz Alzheimerovu demenciju, PB je druga najučestalija neurodegenerativna bolest u svijetu. Incidencija i prevalencija PB u neprestanom su porastu sa starenjem populacije. Incidencija se kreće od 4,5 do 21 slučaja na 100 000 stanovnika, a prevalencija od 18 do 328 slučaja na 100 000 stanovnika u općoj populaciji. Učestalija je kod muškaraca nego kod žena i najčešće se javlja u šezdesetim godinama života i polako napreduje, no primjećuje se sve češća pojava kod mlađih ljudi – na 10 oboljelih jedna je osoba mlađa od 50 godina (Bene i sur., 2009).

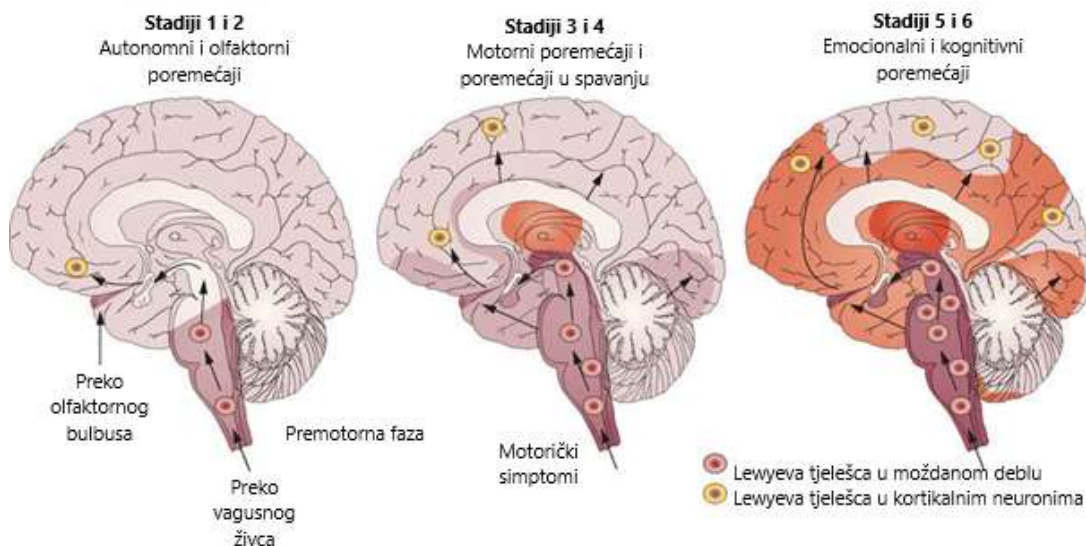
U Europi i SAD-u živi milijun ljudi s PB-om, a godišnje se prosječno javlja novih 60 000 do 100 000 oboljelih. Prema dostupnim epidemiološkim podacima, u Hrvatskoj je oko 6 000 dijagnosticiranih bolesnika (Relja, 2004). U Hrvatskoj je 2016. godine prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) zbog Parkinsonove bolesti umrlo 372 osobe, od toga 200 muškaraca i 172 žene.

2.3. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija PB-a je kompleksna i još uvijek nepotpuno razjašnjena. Osnovna karakteristika PB-a je propadanje neurona bogatih melatoninom koji proizvode dopamin u *Supstanciji nigri*, a prisutnost Lewyevih tjelešaca potvrđuje da se radi o PB (Bene i sur., 2009). Do pojave simptoma PB dolazi nakon što propadne 60 do 70 % dopaminergičkih neurona. Lewyjeva tjelešca su koncentrične, eozinofilne citoplazmatske inkluzije koje su sastavljene uglavnom od alfa-sinukleina koji se veže na ubikvitin oštećenih neurona (Simmons, 2018). Uz protein alfa-sinuklein sadrže i fosforilirane neurofilamente, ubikvitin, fosfolipide i druge citoskeletne komponente. Mogu se naći u stanicama bazalnih ganglija, kralježnične moždine i simpatičkih ganglija (Bene i sur., 2009). Lewyjeva tjelešca se prvo nakupljaju u osjetilnim pupoljcima pa se iz tog razloga hiposmija (djelomični gubitak osjeta njuha) smatra prvim, predkliničkim simptomom, a česti su i poremećaji spavanja. Do razvoja kliničke slike karakterizirane poremećajem kretanja s tremorom, rigidnosti i bradikinezijom dolazi uslijed stvaranja karakterističnih citoplazmatskih inkluzija koje se sastoje od netopljivih proteinskih agregata (Gašparović i sur., 2013).

Braak i suradnici (2004) su u svojoj studiji opovrgnuli ranije ideje da se u PB radi isključivo o propadanju dopaminergičkih neurona *Supstancije nigre* i dokazali kako se radi o multisustavnoj neurodegeneraciji u kojoj se progresija bolesti može pratiti kroz šest stupnjeva (**Slika 2**):

1. stupanj – formiranje Lewyjevih tjelešaca i propadanje neurona u jezgri olfaktornog bulbosa što rezultira hiposmijom.
2. stupanj – promjene vidljive u lokusu ceruleusu, meduli oblongati i ponsu.
3. stupanj – progresija neurodegeneracije u *Supstanciji nigri*, u ovom stadiju započinje pojava prvih simptoma bolesti.
4. stupanj – neurodegeneracija se širi u pedunkulopontinu jezgru, dorzalne rafe jezgre i hipotalamus.
5. stupanj – progresija u temporalnom dijelu neokortikalne regije; moguć razvoj demencije.
6. stupanj – progresija u primarnom i sekundarnom dijelu neokortikalne regije mozga.



Slika 2 Braak stadiji napredovanja Parkinsonove bolesti (prilagođeno prema Petersen, 2017)

2.4. ETIOLOGIJA

Etiologija bolesti je još uvijek nepoznata, a smatra se kako više udruženih faktora pridonosi njenom razvoju. Sve učestalije se dovode u vezu utjecaj okolišnih faktora i genetska predispozicija (Miletić i sur., 2016). Do danas prepoznati čimbenici rizika koji povisuju rizik nastanka PB uključuju muški spol, česte ozljede glave, izloženost pesticidima, upotreba vode s izvora, život u ruralnim područjima i pozitivna obiteljska anamneza. S druge strane, pijenje kave, pušenje i upotrebu nesteroidnih antiupalnih lijekova smanjuju rizik od nastanka PB (Perić i Telarović, 2012).

2.4.1. Genetski čimbenici rizika

Poznat je određen broj genskih mutacija čije nasljeđivanje uzrokuje obiteljsku pojavu bolesti, no kod većine bolesnika uzrok bolesti ostaje nerazjašnjen. Oko 15 % pacijenata ima bolest u prvom koljenu, a 5-10 % ima mutaciju gena povezanih s PB. Mutacije gena parkina (PARK2) povezani su s pojavom juvenilnog parkinsonizma. Proučavanje obitelji s pozitivnom obiteljskom anamnezom otkriva pet gena; alfa-sinuklein (PARK 1 i PARK4), PINK1 (PARK6), DJ1 (PARK7) i LRRK (PARK8) koji su povezani s pojavom sporadičnog oblika PB (Trinh i Farrer, 2013).

U istraživanju na monozigotnim blizancima utvrđeno je da incidencija nije 100 %-tna što upućuje na međudjelovanje mutacije gena i okolišnih faktora, a velika se uloga pripisuje produkciji slobodnih radikala, mitohondrijskoj disfunkciji te mehanizmu oksidativnog stresa. Također je dokazano da su genski čimbenici ključni samo u ranom obliku PB, kada simptomi nastupaju prije 50. godine (Perić i Telarović, 2012).

PB s ranim početkom nasljeđuje se monogenski i do danas je poznato da su mutacije u šest gena vezane uz rani početak familijarnog parkinsonizma (**Tablica 1**): gen za alfa-sinuklein (SNCA), parkin (PARK2), onkogen DJ1 (PARK7), PTEN-om induciranu putativnu kinazu 1 (PINK1), kinazu bogatu ponavljajućim slijedom leucina 2 (LRRK2) i genu za ATP-azu (ATP1A3). Vodeći uzroci autosomno-dominantnih oblika PB su promjene u dva gena SNCA i LRRK2, dok većina ostalih slučajeva nasljednog PB pokazuje autosomno-recesivni oblik nasljeđivanja (Gašparović i sur., 2013).

Tablica 1 Geni koji se povezuju uz razvoj PB (prilagođeno prema Gašparović i sur., 2013)

Gen	Lokus	Protein
SNCA	4q22.1	Alfa-sinuklein
PARK2	6q25-q27	Parkin
PARK7	1p36.23	DJ1
PINK1	1p36.12	PTEN-om inducirana putativna kinaza 1
LRRK2	12q12	Kinaza bogata ponavljajućim slijedom leucina 2
ATP1A3	19q13.31	ATP-aza

Brojne mutacije PARK2 gena na kromosomu 6q25q27 uzrokuju gotovo polovicu slučajeva s ranim početkom. Produkt ovog gena, parkin je E3 protein-ubikvitin ligaza uključena u ubikvitinaciju proteina namijenjenih za razgradnju u proteasomalnom sistemu (Shimura i sur., 2000). Mutacije PARK2 gena uključuju promjene pojedinačne baze ili kompleksne genske promjene i delecije egzona, koji vjerojatno vode gubitku funkcije ligaze. Pretpostavlja se da posljedična akumulacija glikoziliranog alfa-sinukleina ili drugih toksičnih tvari dovodi do smrti neurona izloženih citotoksičnim stresovima (Petrucelli i sur., 2002). Moguće je da dolazi do poremećenog transporta vezikula koje sadrže dopamin. PARK2 mutacijama pronađene su još recesivne mutacije u PARK7 genu na kromosomu 1p36.23, koji kodira DJ1 protein (Amberger i sur., 2014). Mutacije u ovom genu dovode do gubitka funkcije DJ1 proteina koji je uključen u odgovor na oksidativni stres, ima ulogu poput šaperona u omatanju novoprodučenih proteina, kao i odmotavanju abnormalnih proteina, sudjeluju u dostavljanju proteina u proteasome te u proizvodnji i obradi RNA (Amberger i sur., 2014).

U mozgu je također utvrđena povišena ekspresija PINK1 gena smještenog u kromosomskoj regiji 1p36.12 što najvjerojatnije dovodi do gubitka funkcije enzima, što može učiniti neurone podložnijima staničnom stresu, slično mutacijama PARK2 gena (Gašparović i sur., 2013). Lewyjeva tjelešca nisu nađena u mozgovima bolesnika s PARK2 mutacijama, pri čemu još nije utvrđeno jesu li prisutna u slučajevima PB s mutacijama PARK7 i PINK1 gena (Gašparović i sur., 2013). SNCA gen na kromosomu 4q22.1 kodira protein alfa-sinuklein koji je u sastavu

Lewyjevih tjelešaca. Identificirane su i mutacije u genu LRRK2, smještenom u regiji 12q12, također s dominantnim nasljeđivanjem, čije funkcionalne posljedice nisu poznate (Gašparović i sur., 2013). Mutacije u genu LRRK2 su najčešći uzročnici familijarne ili tzv. „sporadične“ PB (Beal i Lin, 2006).

Nasljednost PB s kasnim početkom je niska. Potencijalna uloga SNCA varijanta, koje se vežu uz rani početak PB, pretpostavljena je i u riziku za bolest s kasnim početkom na temelju nalaza u autosomno-dominantnoj familijarnoj formi PB (Gašparović i sur., 2013).

2.4.2. Utjecaj pesticida na razvoj PB

U vezi s nastankom PB dovode se parakvat (1-1-dimetil -4-4 - bipiridina sol kationa; suzbija korove), maneb (mangan etilenbis (ditiokarbamat); organski fungicid koji se intenzivno koristi protiv gljivičnih oboljenja voćaka, vinove loze, žitarica, uljarica, duhana), rotenon (biljni alkaloid koji se najviše koristi u ribarstvu), organofosforni spojevi, piretini, klorirani ugljikovodici te drugi spojevi.

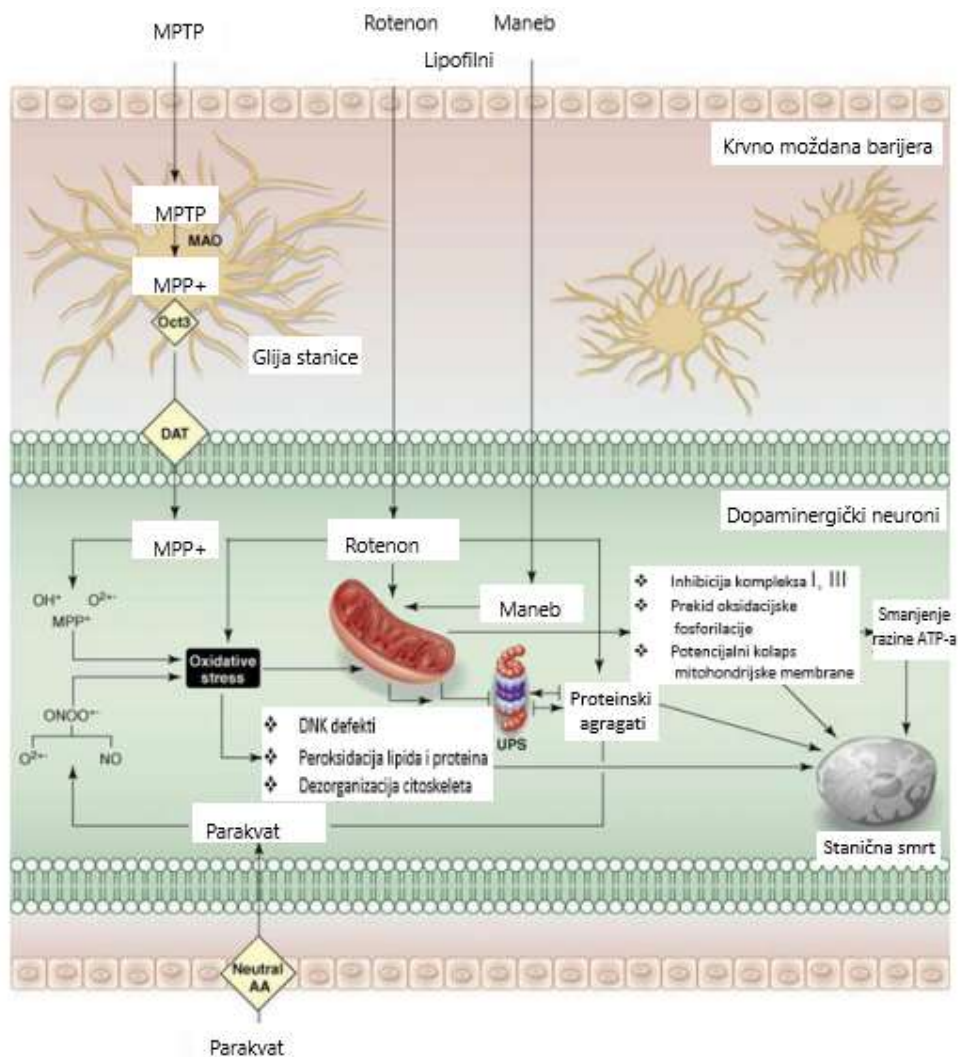
Herbicidi su kemijska sredstva kojima se suzbijaju korovi. Parakvat je kontaktni herbicid iz grupe bipiridilina, djeluje brzo i kratkotrajno te se u tlu brzo razgradi. Ubraja se u najopasnija sredstva. Koristi se za zaštitu kupusnjača (cvjetača, kelj, kelj pupčar, kupus) od korova i preporuka je koristiti ga prije pripreme za sadnju (Sanseović, 2006).

Rotenon se za razliku od ostalih biljnih insekticida prvenstveno koristio kako bi se njime olakšao ulov ribe. Kasnije je uočena njegova djelotvornost prilikom suzbijanja različitih vrsta kukaca, posebice gusjenica i tvrdokrilaca. Novija istraživanja su dovela do ograničenja njegove primjene u ekološkoj proizvodnji (Škarda, 2014).

Maneb pripada skupini ditiokarbamatima (DTC) – po kemijskoj strukturi riječ je o kelatima karbaminskih kiselina s metalima (maneb sadrži mangan). Ditiokarbamati su zajedno s još nekim fungicidima najčešće pronalazeni ostaci pesticida u hrani, naročito voću (Agroklub, 2019).

Pesticidi rotenon, parakvat i maneb izravno ili neizravno remete funkcioniranje respiratornog lanca u mitohondijima dopaminergičkih neurona. Parakvat je jedini pesticid za koji je dokazano da ovisno o njegovoj dozi i trajanju izloženosti raste rizik za PB. Smatra se da maneb može

uzrokovati PB, inhibirajući tirozin hidroksilazu koja ima glavnu ulogu u sintezi dopamina. Utjecaj manebe je pojačan u prisutnosti parakvata. Rotenon smanjuje razinu dopamina, inhibirajući tirozin hidroksilazu te je i inhibitor kompleksa I u mitohondrijima, što uzrokuje oksidativna oštećenja stanica i stvaranje slobodnih radikala (Perić i Telarović, 2012).



Slika 3 Prikaz remećenja funkcioniranja respiratornog lanca u mitohondrijima dopaminergičkih neurona djelovanjem pesticida (prilagođeno prema Klapac i Strelec, 2017)

Osim inhibicije kompleksa I i III transportnog lanca elektrona, mogu izazvati oksidativni stres ili dovesti do nakupljanja proteinskih agregata u stanici. Na **sluci 3**, UPS je ubikvitinsko-proteasomski sustav koji reciklira otpadne proteine. Protein kojeg treba razgraditi se najprije označi malom bjelančevinom, tzv. ubikvitinom te uvlači u unutrašnjost proteasoma gdje ga proteaze razgrade do peptida i aminokiselina. Neadekvatno funkcioniranje UPS-a pospješuje nakupljanje proteinskih agregata. Svi ovi procesi zasebno ili skupa uzrokuju smrt dopaminergičkih neurona (Klapec i Strelec, 2017).

MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) se često koristi u animalnim modelima izazivanja PB te je na **sluci 3** prikazan radi usporedbe. Taj lipofilni, primarno netoksični spoj, prolazi krvno-moždanu barijeru i ulazi u mozak, gdje ga enzim monoaminooksidaza-B (MAO-B) metabolizira u toksični kation 1-metil-4-fenilpiridin (MPP+) koji uništava dopaminergičke neurone u *Supstanciji nigri*. On se nakuplja u mitohondrijima i ometa funkciju kompleksa I respiratornog lanca, što dovodi do nakupljanja slobodnih radikala (Perić i Telarović, 2012).

2.4.3. Utjecaj ostalih čimbenika na razvoj PB

Teški metali, različite bolesti (metabolički sindrom, dijabetes, giht), konzumacija mliječnih proizvoda, utjecaj nikotina, fizička aktivnost i upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova opisani su kao okolišni čimbenici koji mogu utjecati na razvoj bolesti.

Kronično trovanje **manganom** može izazvati ireverzibilni neurološki poremećaj sličan PB-u. Manganizam se najčešće javlja u osoba koje se profesionalno trajno izložene manganu – varioci, rudari, radnici u proizvodnji legura, proizvodnji čelika. Magnetskom rezonancijom je dokazano nakupljanje mangana u bazalnim ganglijima, no obzirom da se ne oštećuju dopaminergički neuroni u *substanciji nigri* nije jasna njegova uloga u PB (Perić i Telarović, 2012).

Kod PB se često spominje visok unos **željeza** zbog svog prooksidacijskog djelovanja čime može potaknuti pojačano nakupljanje reaktivnih kisikovih spojeva (ROS). Danas se puno ulaže u terapijske pristupe kojima bi se željezo keliralo (Lingor i sur., 2017) i na taj način usporio napredak bolesti s obzirom da je željezo samo jedan od metala koji potiče agregaciju alfa-sinukleina (Xu i Pu, 2017).

Oboljeli od PB imaju veće koncentracije **žive** u kostima u odnosu na zdrave osobe iste dobi (Weisskopf i sur., 2010). Kronično profesionalno otrovanje živom nastaje nakon duge izloženosti, a halucinacije i demencija su kasne manifestacije kroničnog trovanja. Smatra se da živa djeluje na živčani sustav indukcijom citokina TNF-alfa te smanjuje razinu glutationa, što dovodi do apoptoze stanica i neuroloških oštećenja (Perić i Telarović, 2012). Osim kroz profesionalnu izloženost, živa se može pronaći u amalgamaskim plombama, hrani (ribe i školjkaši) i nekim cjepivima.

U kohortnoj studiji provedenoj u Finskoj, **metabolički sindrom** je bio povezan sa 50 % manjim rizikom za razvoj PB-a (Saaksjarvi i sur., 2015) što su autori ponajprije objasnili povišenom razinom serumskih triglicerida i višom glikemijom na tašte. Nasuprot tome, kohortna studija provedena u Koreji pokazuje pozitivnu vezu između metaboličkog sindroma i rizika za PB (Nam i sur., 2018). Hu i sur. (2007) su utvrdili kako je dijabetes tipa 2 neovisni čimbenik rizika za PB i nakon kontrole većeg broja potencijalno interferirajućih varijabli. Barichella i sur. (2009) navode da i dijabetes i povećani ITM značajno povećavaju rizik od PB-a u oba spola te da je njihov utjecaj jače izražen kod osoba mlađih od 65 godina.

U studiji provedenoj na muškarcima Japanskog podrijetla na Havajima, rizik za razvoj PB je bio povećan kod osoba koje su imale povećanu **debljinu kožnog nabora tricepsa** (Palacios i sur., 2011). Od 1992. do 2005. provedena je velika kohortna studija koja je uključila 147 096 sudionika iz 21 Američke države, poglavito bijelci (njih 97 %). Rezultati studije nisu potvrdili povezanost između visokog ITM-a i dijabetesa i rizika za razvoj PB-a (Palacios i sur., 2011). Izuzetak je kohortna studija provedena u Finskoj, u kojoj su se **povećana tjelesna masa** (ITM između 27 i 29,9 kg/m²) i **pretilost** (ITM ≥30 kg/m²) pokazali kao čimbenici rizika za razvoj PB-a u usporedbi s osobama koje su imale ITM manji od 23 (Ascherio i Schwarzschild, 2016).

Acherio i Schwarzschild (2016) u radu navode tezu po kojoj **dijabetes** i PB imaju možda zajednički stanični mehanizam, a riječ je o mitohondrijskoj disfunkciji i nedovoljnoj ekspresiji transkripcijskog faktora PPAR γ koaktivatora 1 α (PGC1 α) koji stimulira mitohondrijsku biogenezu i disanje. Radi se o transkripcijskim faktorima poznatijim kao receptori aktivirani peroksisomnim proliferatorima (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Njihova aktivacija dovodi do povećanja ekspresije gena koji reguliraju metabolizam masti. Po jednoj hipotezi PPAR-ovi zapravo pomažu spriječiti lipotoksični učinak masti koji se događa prilikom odlaganja masti izvan masnog tkiva tj. oksidativni stres u stanicama koji potom izaziva

inzulinsku rezistenciju. Slabija aktivacija PPAR-ova zasićenim mastima djelomično objašnjava zašto su one rizičnije za razvoj inzulinske rezistencije (Klapec i Strelec, 2017). Nadalje, rizik od PB kod osoba s dijabetesom, mogao bi se smanjiti korištenjem lijekova za dijabetes kao što su metmorfin, eksenatid ili dipeptidil peptidaze inhibitori (Ascherio i Schwarzschild, 2016).

Od 1965. do 1968. među 7 990 muškaraca provedena je studija koja je ispitala povezanost ITM-a, debljine kožnog nabora subskapularno i **debljine kožnog nabora tricepsa** s PB. Tijekom istraživanja, PB je dijagnosticirana kod 137 muškarca te je učestalost bila veća kod osoba s debljinom kožnog nabora tricepsa od 11 do 32 mm (incidencija 11,1/10 000) u odnosu na one s 1-5 mm (incidencija 3,7/10 000) (Abbott i sur., 2002). Na još jednoj studiji provedenoj u SAD-u utvrđeno je da debljina kožnog nabora tricepsa ima veći utjecaj na razvoj PB u odnosu na ITM i debljine kožnog nabora subskapularno (Barichella i sur., 2009).

Nadalje, meta-analiza od 10 prospektivnih studija nije potvrdila tezu po kojoj bi **viši ITM** bio povezan s većim rizikom za razvoj PB (Wang i sur., 2015). U studijama je sudjelovalo 2 706 osoba oboljelih od PB i 430 854 zdravih osoba. U navedenim studijama je jasno vidljivo da osobe oboljele od PB općenito imaju niži ITM u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu. Neka istraživanja su otkrila da pad ITM-a započne 2-5 godina prije nego što se bolest klinički dijagnosticira i iz tog razloga, stvarna povezanost ITM-a i PB se može smatrati upitnom (Wang i sur., 2015). Već spomenuta prospektivna studija provedena u Finskoj (započeta 1973. – 1976. godine) koja je pratila 6 715 muškaraca i žena tijekom 22 godine je pratila utjecaj ITM-a, fizičke aktivnosti, pušenja i konzumacije alkohola na PB (Saaksjarvi i sur., 2014). Tijekom praćenja 101 osoba je razvila simptome PB-a. U početku ITM nije pokazivao povezanost s PB, ali nakon 15 godina praćenja uočen je tri puta veći rizik (relativni rizik (RR) 3,21) za PB kod osoba s ITM $\geq 27,5$ kg/m². Također, osobe s povećanom fizičkom aktivnosti su imale niži RR u odnosu na fizički neaktivne osobe. Studija je i potvrdila da **aktivni pušači** imaju niži rizik za PB u odnosu na osobe koje nikad nisu pušile te je također utvrđeno da su osobe koje **umjereno konzumiraju alkohol** (<5 g/dan) u većem riziku za razvoj PB-a u odnosu na osobe koje ne piju (Saaksjarvi i sur., 2014).

Giht (urični artritis) je upala jednog ili više zglobova koja nastaje odlaganjem kristala mononatrijevog urata u zglobovima te u drugim strukturama mekih tkiva. Giht je čest metabolički poremećaj karakteriziran kroničnom hiperuricemijom, tj. razinom urata ≥ 360 mmol/l (>6,8 mg/dl) koja premašuje fiziološki prag zasićenja (Glasnović, 2012). Obzirom da je

hiperuricemija povezana s antioksidativnim učincima smatra se da povišena razina MK pridonosi zaštitnom učinku u razvoju i progresiji PB. Predlagano je da prehrana bogata purinima može imati ulogu u prevenciji PB. U velikoj ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) studiji, između 1987. i 1989. godine autori su ispitali urate u plazmi u odnosu na PB kod 15 792 sudionika, starosti 45-64 godina. Koncentracija urata bila je obrnuto proporcionalna s pojavom PB-a (Chen i sur., 2009). Gao i suradnici (2008) su istraživali povezanost između **prehrane bogate uratima** i učestalosti PB-a. Ispitali su 47 406 muškaraca iz Health Professionals studije i nakon 14 godina praćenja dokumentirali su 248 slučajeva PB-a. Komponente iz hrane kao što su fruktoza i etanol povećavaju stopu gihta i pridonose povećanom unosu urata. **Vitamin C** je također povezan s nižom incidencijom za PB i giht. Ovakvi rezultati podupiru mogući neuroprotektivni učinak urata ili njegovih prekursora u patogenezi PB.

Rizik za PB je povećan kod osoba koje konzumiraju velike količine **mlijeka i mliječnih proizvoda** (Ascherio i Schwarzschild, 2016). Pozitivna povezanost unosa mlijeka i mliječnih proizvoda i PB potvrđena je u studijama provedenim u Americi, Finskoj i Grčkoj. Sve studije su potvrdile da je rizik za PB veći kod muškaraca nego žena s visokim unosom mliječnih proizvoda. Postoji nekoliko teorija o povezanosti mliječnih proizvoda i PB: mliječni proizvodi smanjuju mokraćnu kiselinu u organizmu, a niska razina mokraćne kiseline povezuje se sa većim rizikom za PB kod muškaraca (Sakuta i sur., 2017), unos mliječnih proizvoda je povezan sa inzulinskom rezistencijom (Tucker i sur., 2015), konzumacija mliječnih proizvoda u odsustvu dovoljne količine laktaze može dovesti do upale i povećane permeabilnosti crijeva, a ne treba isključiti i moguću prisutnost neurotoksičnih komponenata ili kontaminanata (npr. pesticidi) u mliječnim proizvodima, a sve to se može povezati sa većom incidencijom PB-a (Mischley i sur., 2017).

Zanimljivo je da se **pušenje** smatra zaštitnim čimbenikom u nastanku PB, a učinak se pripisuje aktivaciji tzv. nikotinskih receptora. Riječ je zapravo o kolinergičkim receptorima za koje se nikotin veže s visokim afinitetom i čija stimulacija štiti dopaminergičke neurone u animalnim modelima PB-a (Klapec i Strelec, 2017). Smatra se da zbog MAO inhibicije dolazi do smanjenog katabolizma dopamina, kao i smanjene produkcije slobodnih radikala. Pokazalo se da je rizik manji za približno 40 % za one koji su ikada pušili, 20 % manji za bivše pušače i 60 % manji za one koji još uvijek puše (Perić i Telarović, 2012).

Brojne studije pokazuju pozitivan učinak bavljenja **fizičkom aktivnošću** na smanjenje rizika za PB. Umjerena ili intenzivna fizička aktivnost je povezana sa 34 %-tnim smanjenjem rizika od PB (Yang i sur., 2014). Utvrđeno je da su osobe koje su se bavile fizičkom aktivnošću tijekom mladosti, imale manji rizik od PB u kasnijoj dobi. Mehanizam djelovanja fizičke aktivnosti na PB još nije sa sigurnošću utvrđen, ali dokazano je da intenzivno vježbanje povisuje razinu urata u plazmi, za koje se zna da su povezani sa smanjenim rizikom za PB (Ascherio i Schwarzschild, 2016).

Miletić i sur., (2016) su proveli istraživanje čiji je cilj bio dokazati povezanost **depresije** i fizičke aktivnosti kod osoba s PB, a hipoteza je bila da su osobe koje imaju depresiju fizički manje aktivne. U istraživanju je sudjelovalo 72 pacijenta i svi su imali klinički potvrđenu dijagnozu PB-a. Provedenim IPAQ upitnikom (*International Physical Activity Questionnaire- IPAQ*) utvrđeno je kako 36 osoba (50,0 %) s PB ima nisku razinu fizičke aktivnosti, 24 (33,3 %) umjerenu, a samo 12 (16,7 %) visoku razinu fizičke aktivnosti, uz značajno manje aktivnih muškaraca u odnosu na žene s PB-om. Viši rezultat IPAQ upitnika, odnosno visoka razina fizičke aktivnosti praćena je manjim brojem neuropsihijatrijskih simptoma, kao što su zamor, apatija, depresija, itd. (Miletić i sur., 2016).

Određeni broj istraživanja pokazao je da je uporaba **nesteroidnih protuupalnih lijekova** (NSAID), posebno ibuprofena, povezana sa smanjenim rizikom za PB. Nasuprot tome, za aspirin i paracetamol, nisu potvrđeni takvi rezultati. Pretpostavlja se da se mehanizam djelovanja NSAID odnosi na smanjenje neuroinflamatorne komponente koja je povezana s nastankom PB (Gagne i sur., 2010).

2.5. SIMPTOMI PARKINSONOVE BOLESTI

Simptomi bolesti dijele se na motoričke i nemotoričke, raznoliki su i zahvaćaju više sustava (Tomić, 2016). Parkinsonizam je klinički sindrom koji se odnosi na skup tipičnih motoričkih simptoma: bradikinezije, rigora i tremora u mirovanju koji dovode do tipičnog stava pacijenta („stav skijaša“ - savijena držanja tijela, ruku u laktovima i nogu u koljenima praćenih sitnim hodom) i posturalne nestabilnosti (Babić i Mahović, 2008). Nemotorički simptomi mogu se javiti mnogo prije od pojave motoričkih simptoma; brojni su i zahvaćaju različite sustave. Tu se ubrajaju psihički problemi, poremećaji vida, oslabljeni ili potpuno oštećeni njuh, smetnje sna, iskrivljenost stopala i šaka, oteknuća potkoljenica, pojačano znojenje, promjene seksualnosti, poremećaji mokrenja, grčevi, bol, gubitak tjelesne mase i umor (Tomić, 2016). Važno je istaknuti kako su upravo nemotorički simptomi važni kod planiranja prehrane, dok su motorički simptomi važni za status uhranjenosti i procjenu rizika od pothranjenosti oboljelih.

2.5.1. Motorički simptomi

Tremor je vrlo često prvi simptom na koji se bolesnici žale (javlja se u 70 % oboljelih). Najviše dolazi do izražaja u mirovanju, smanjuje se pri pokretanju, a odsutan je u snu. Najčešće zahvaća šake i prste ruku, frekvencije je od 4 do 6 Hz i tada tremor podsjeća na „brojenje novca“ ili „valjanje pilula“ (Janković, 2008).

Mišićna rigidnost, odnosno ukočenost udova prisutna je kod gotovo svih bolesnika, a obilježena je povišenim mišićnim tonusom (prekomjerno i kontinuirano stezanje mišića) koji izaziva krutost i otpor pri izvođenju pasivnog pokreta (Janković, 2008).

Akinezija je okarakterizirana teškoćom u započinjanju pokreta, a bradikinezija se očituje sporijim izvođenjem svakodnevnih aktivnosti, usporenim kretnjama i sporim reagiranjem. Izvođenje radnji poput zakopčavanja gumba ili korištenja pribora, postaje otežano. Kasnije se javlja gubitak spontanih, automatskih kretnji i gestikulacije (Janković, 2008). Crte bolesnikova lica su mekane, izraz lica je fiksiran s malo mimike što odaje dojam maske, a usne poluotvorene uz čestu salivaciju. Rukopis je izmijenjen, slova postaju sve sitnija i nečitljivija (mikrofagija) (Tomić, 2016).

Posturalna nestabilnost se uglavnom javlja tek u kasnijim fazama bolesti uslijed čega bolesnici postaju nestabilni i skloni padovima, obično prema naprijed. Javlja se u 2/3 bolesnika, a nastaje kao posljedica oštećene ravnoteže, nepravilnog položaja tijela, učinka „smrzavanja“ u hodu, smetnji vida i nuspojave lijekova (lijekovi za nesanicu, depresiju i krvni tlak). U ranoj fazi bolesti posljedica je rigora i bradikinezije (Tomić, 2016).

2.5.2. Nemotorički simptomi

Nemotorički simptomi se odnose na poremećaje raspoloženja, spavanja, kognitivne poremećaje i poremećaje autonomnih funkcija. Pojavljuju se u svim fazama bolesti, no češći su i izraženiji u uznapredovaloj fazi bolesti (Chaudhuri i sur., 2006).

Od poremećaja autonomnih funkcija najčešće se javlja ortostatska hipertenzija, nemogućnost kontroliranja sfinktera i erektilna disfunkcija (Janković, 2008). Među najčešće kognitivne i neuropsihijatrijske simptome ubrajamo tjeskobu, apatiju, depresiju i demenciju. Demencija se pojavljuje u do 40 % osoba s PB, što je oko 6 puta češće nego u zdravih osoba (Chaudhuri i sur., 2006). Depresija se javlja u 40 do 60 % oboljelih, a očituje se: osjećajem tuge, gubitka interesa, umorom, gubitkom energije, promjenama teka i tjelesne mase, promjenama sna i ponašanja. Nastaje kao posljedica nedostatka signalnih molekula (dopamina, serotonina i noradrenalina) u mozgu (Tomić, 2016). Od probavnih smetnji javljaju se zatvor (opstipacija), tvrda stolica (konstipacija), bijeg stolice (inkontinencija), nepotpuno odstranjenje stolice, mučnina, žgaravica, povraćanje, disfagija, nadutost i rani osjećaj sitosti. Zatvor nastaje uslijed usporenog rada želuca i crijeva kao posljedica oštećenja autonomnog živčanog sustava. Hrana s malo vlakana, smanjen unos tekućine i moguć negativan utjecaj lijekova dodatno pogoršavaju zatvor (Tomić, 2016). Cassani i sur., (2017) navode da čak 60 % pacijenata ima problema sa konstipacijom.

Problemi sa spavanjem su najraniji nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti, a lijekovima se mogu pogoršati. Simptomi se manifestiraju dnevnom pospanošću, smetnjama u REM fazi spavanja, fragmentiranim spavanjem ili nesanicom (Alatriste-Booth i sur., 2015).

2.6. DIJETOTERAPIJSKI PRISTUP I PRAĆENJE STATUSA UHRANJENOSTI OBOLJELIH

Dosadašnja istraživanja govore u prilog utjecaju prehrane i životnih navika na razvoj PB-a. U tom kontekstu konzumacija voća, povrća i morskih plodova u velikim porcijama se dovode u vezu s nižim rizikom za razvoj PB-a. Ipak, veza između prehrane i PB-a je i dalje nedovoljno razjašnjena ponajprije zbog kompleksnosti sastava samih namirnica te su dodatne studije dobrodošle (Ascherio i Schwarzschild, 2016). Jedina čvrsta veza je utvrđena između unosa velikih količina mliječnih proizvoda i povećanog rizika od razvoja PB (Alcalay i sur., 2012).

2.6.1. Utjecaj prehrane i životnih navika na rizik od Parkinsonove bolesti

Smatra se da su pravilna prehrana i održavanje dobrog zdravlja kardiovaskularnog sustava povezani s boljim kognitivnim zdravljem. Dovoljan unos B12, folata, antioksidanasa (uključujući flavonoide), vitamina C i E, nezasićenih masnih kiselina te Mediteranska prehrana i njene varijacije utječu na smanjenje rizika od pojave neurodegenerativnih bolesti uključujući Parkinsonovu i Alzheimerovu bolest (Banjari i sur., 2014).

Vitamini B skupine mogu se naći u mesu i mesnim prerađevinama, ribi, žitaricama, mliječnim proizvodima, krumpiru, banani, orašastim plodovima, zelenom lisnatom povrću i dr. Shen (2015) tvrdi da vitamini B skupine mogu korelirati sa PB preko regulacije razine homocisteina. Homocistein je produkt unutarstanične demetilacije aminokiseline metionina. U metabolizmu homocisteina nužni su vitamini B9, B6, B12 i vitamin B2. Razina tih vitamina obrnuto je proporcionalna koncentraciji homocisteina, odnosno nedostatak navedenih vitamina dovodi do povišenja koncentracije homocisteina u plazmi (Ibrahimagić i sur., 2012). Postoje poveznice između povišene razine homocisteina u krvi i utjecaja na Parkinsonovu bolest, posebno u onih koji primaju levodopu kao lijek (Shen, 2015). Uzimanje folne kiseline peroralnim putem u dnevnoj dozi od 5 mg (mjesec unosa, mjeseca prekida unosa/ili dulje) mogao bi prevenirati hiperhomocisteinemije u najvećem broju pacijenata (Belcastro i sur., 2010).

Rezultati meta-analize su pokazali kako je unos većih količina vitamina B6 bio povezan s nižim rizikom od PB (RR=0,65), dok značajna povezanost unosa folne kiseline i vitamina B12 na rizik od PB nije utvrđena (Shen, 2015). Oboljeli od PB su imali utvrđene niže razine vitamina B12 i slične razine folne kiseline u odnosu na kontrolnu skupinu (Shen, 2015). Također, rezultati studije provedene u Nizozemskoj, potvrdili su da je samo visoki unos vitamina B6, ali ne i folne

kiseline i vitamina B12, bio povezan s nižim rizikom od PB (Belcastro i sur., 2010). Dakako, potrebna su daljnja istraživanja o stvarnom utjecaju vitamina B skupine na rizik od PB, ali sa velikom pouzdanošću se može tvrditi da vitamini B skupine imaju utjecaj na regulaciju razine homocisteina koji u visokim koncentracijama dokazano pokazuje neurotoksična svojstva (Allès i sur., 2012).

Ascherio i Schwarzschild (2016) navode da **ukupni unos antioksidanasa**, uključujući vitamine C i E i karotenoide može pomoći u prevenciji rizika od PB. Jedna studija je pokazala da je visok unos hrane bogate vitaminom E povezan sa smanjenim rizikom razvoja PB, dok takav zaštitni učinak nije uočen korištenjem dodatka suplemenata (Kolarić, 2018). Visoke razine vitamina E mogu se naći u orašastim plodovima, biljnim uljima i proizvodima od cjelovitih žitarica.

Mononezasićene (eng. *monounsaturated fatty acid* ili MUFA) i višestruko nezasićene ili polinezasićene **masne kiseline** (eng. *polyunsaturated fatty acid* ili PUFA) imaju protuupalna (Calder, 2010) i neuroprotektivna svojstva kod PB-a (Mori i sur., 2018). Njihovi izvori u prehrani su maslinovo i druga biljna ulja poput lanenog i repičinog te vrste masnih morskih riba, kao što su skuša, srdela, tuna, losos i haringa.

Zamjena polinezasićenih masnih kiselina sa zasićenim masnim kiselinama rezultirala je povećanim rizikom od PB kod muškaraca, ali ne i žena (5 % ukupnog energetskeg unosa, RR=1,8) (Ascherio i Schwarzschild, 2016). Studija provedena u Nizozemskoj, pokazala je da povećanjem ukupnog unosa masti (RR=0,69) ili polinezasićenih masnih kiselina (RR=0,66) dolazi do smanjenja rizika od PB. Jedna kineska studija je pronašla obrnutu povezanost između MUFA i rizika za razvoj PB, ali takva povezanost se ne odnosi na PUFA. U jednoj drugoj studiji, unos PUFA je bio povezan sa nižim rizikom razvoja PB, ali samo kod nepušača (Ascherio i Schwarzschild, 2016).

Jedna studija je dokazala da omega-3 (DHA) suplementacija ima pozitivan učinak na deperesiju kod oboljelih osoba. Štoviše, DHA suplementacija dovodi do redukcije apoptoze u dopaminergičkim stanicama. Kratkotrajni unos DHA utjecao je i na redukciju pojave diskinezije, javlja se kao rezultat korištenja levodope, i to kod 40 % pokusnih životinja zahvaćenih parkinsonizmom (Seidl i sur., 2014). U eksperimentalnim animalnim modelima PB dokazan je neuroprotektivan učinak EPA. U in vitro modelima PB, prehrana bogata sa omega-3 EPA dovela je do smanjenja hipokinezije izazvane MPTP-om u miševa (Seidl i sur., 2014).

Iz skupine pića, najveći broj istraživanja je vezan uz konzumaciju kave (unos kofeina, čaja i alkohola).

Brojna istraživanja pokazuju obrnutu povezanost između **kofeina** (konzumacija **kave**) i rizika za razvoj PB. RR osoba koje su pile više od 5 šalica kave dnevno u odnosu na osobe koje ne konzumiraju kavu iznosio je 0,40 i zaštitni učinak je daleko jači kod muškaraca nego žena. Kod žena koje su koristile nadomjesnu hormonsku terapiju visok unos kofeina povećava rizik za razvoj PB (Ascherio i Schwarzschild, 2016). Jedan od mogućih mehanizama je smanjen gubitak nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona.

Pijenje **čaja** smanjuje rizik za PB, posebice kod onih osoba koje ne konzumiraju kavu (RR=0,40) za osobe koje piju više od 3 šalice čaja na dan u odnosu na osobe koje ne piju čaj (Ascherio i Schwarzschild, 2016). Polifenoli u čaju štite dopaminske neurone i taj se zaštitni učinak povećava s količinom konzumacije čaja (Mythri i sur., 2011). Taj je protektivni učinak posredovan inhibicijom ROS-NO puta za koji se smatra da pridonosi staničnoj smrti u PB-u, a kao glavni neuroprotektivni čimbenik, navodi se polifenol epigallocatehin-3-galat (Mythri i sur., 2011). Druga studija provedena u Singapuru pokazala je da konzumacija crnog čaja može biti povezana sa nižim rizikom PB, iako takvi rezultati nisu uočeni kod konzumacije zelenog čaja. Konzumacija crnog čaja, neovisno jesu li osobe bile pušači ili nepušači, rezultirala je istim zaštitnim učinkom na razvoj PB. Najniži rizik za razvoj PB je uočen kod osoba koje konzumiraju zajedno i kavu i crni čaj u velikim količinama (Tan i sur., 2007). Jedna od nedavnih studija ukazuje da konzumacija japanskog i kineskog čaja (zeleni i *oolong* čaj) smanjuje rizik za PB (Tanaka i sur., 2011).

Prema kohortnoj studiji provedenoj na 306 895 ispitanika u dobi od 50 do 71. godine nije utvrđena povezanost između ukupne konzumacije **alkohola** i rizika za PB. Ipak, utvrđena je značajna razlika prema tipu pića. Konzumacija piva (do 2 piva na dan) povezana je s nižim rizikom za PB dok je veća konzumacija jakih alkoholnih pića (više od 1 pića na dan) povezana s većim rizikom za PB (Liu i sur., 2013). Sustavni pregled Betioll i sur. (2015) analizom 16 studija sugerira kako postoji slaba povezanost između konzumacije alkohola i rizika za PB, koje varira obzirom na tip alkohola, ali jednako tako je i pod utjecajem pušenja. Studija provedena u Švedskoj koja je uključila više od 1000 registriranih alkoholičara i oboljelih od PB-a je potvrdila povećani rizik za PB kod osoba sa prekomjernom konzumacijom alkohola (RR=1,4) (Ascherio i Schwarzschild, 2016).

2.6.2. Dijetoterapijski pristup

Današnji standard u dijetoterapijskom pristupu osobi koja boluje od PB-a je Mediteranska prehrana ili njezine varijacije. Iako su primarno usmjerene na primarnu prevenciju pokazuju brojne pozitivne učinke čak i kada se bolest razvila.

Mediteranska dijeta (MeDi) posljednjih godina privlači pozornost zbog sve većeg broja dokaza koji povezuju MeDi s nižim rizikom neurodegenerativnih bolesti, kardiovaskularnih bolesti, različitih oblika karcinoma i ukupne smrtnosti (Alcalay i sur., 2012). MeDi je karakterizirana visokim unosom voća, povrća, mahunarki, nerafiniranih žitarica, ribe, maslinovog ulja (PUFA) i niskim unosom mesa i mliječnih proizvoda te redovita, ali umjerena konzumacija alkohola; prvenstveno u obliku vina (Petersson i Philippou, 2016). Mediteranska dijeta nije karakterizirana niskim unosom masti; štoviše udio masti se kreće od 28 do 40 % ukupnog dnevnog unosa, ali MeDi je siromašna zasićenim i trans masnim kiselinama, a bogata mononezasićenim i polinezasićenim masnim kiselinama (Aridi i sur., 2017).

Brojne studije dokazuju da MeDi smanjuje rizik od demencije kroz svoje učinke na kardiovaskularni sustav i štiti neurone od oksidativnog stresa (Allès i sur., 2012). Alcalay i sur., (2012) navode da su osobe čije su prehrambene navike u skladu sa principima MeDi imale niži rizik od razvoja PB u odnosu na osobe čiji je skor za MeDi bio nizak te se takav rezultat doveo u vezu sa mogućim razvojem PB u ranijim fazama života.

DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta temelji se na rezultatima studije DASH objavljene 1977. godine. DASH dijeta promovira visok unos voća i povrća, nemasnog mlijeka i mliječnih proizvoda, integralnih i punozrnatih žitarica, orašastih plodova i sjemenki, uz restriktivan unos šećera i zasićenih masti. Na taj način istovremeno se povećava unos kalija, kalcija, magnezija, vlakana i proteina, a smanjuje se unos masti (Zlatić, 2016). Morris (2016) također navodi rezultate studije koja je pokazala obrnutu povezanost između visokog skora DASH dijeta i negativnog učinka na kognitivno zdravlje. Ovakva istraživanja daju obećavajuće rezultate koja se odnose na primjenu DASH ili MeDi dijeta u prevenciji demencije.

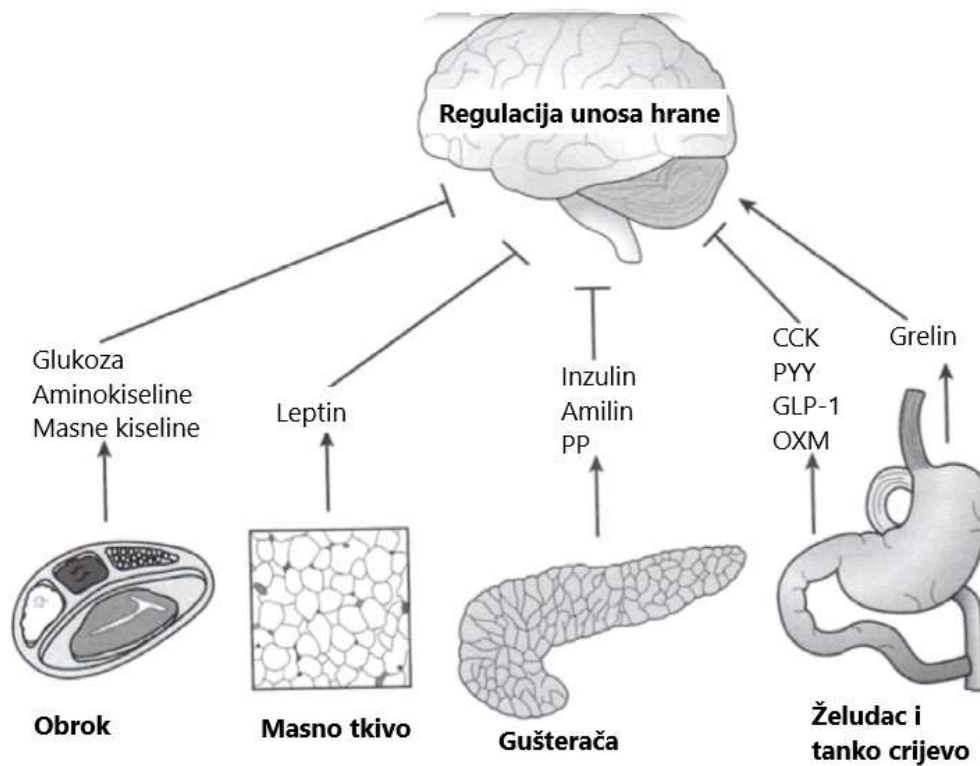
MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*) dijeta je nastala kao hibrid MeDi i DASH dijeta. Obiluje voćem i povrćem, tj. hranom biljnog podrijetla, s minimalnim udjelom zasićenih i trans masti. MIND dijeta naglasak stavlja na veličine porcije koje su jako bitne za neuroprotekciju i prevenciju demencije. Naglasak je na tamno zelenom

lisnatom povrću i bobičastom voću, a preporučuje se manja sveukupna konzumacija voća i ribe (Morris i sur., 2015).

2.6.3. Status uhranjenosti

Regulacija apetita vrlo je složen proces koji uključuje interakciju mozga i njegovih neurotransmitera, želuca, crijeva i njihovih peptida, jetre i njenog metabolizma, masnog i mišićnog tkiva te endokrinih hormona (Wynne, 2005). Niz čimbenika utječe na ponašanje vezano za unos i potrošnju energije. Oni koji utječu na ponašanje vezano za unos energije uključuju sadržaj makronutrijenata, energetske gustoću, oblik hrane (krutina, tekućina), okus, raspoloživost, izbor hrane, cijenu, veličinu porcije, prisutvo drugih osoba i druge. Oni koji utječu na ponašanje vezano uz potrošnju energije uključuju sedentarni način života, planiranje tjelovježbe, uređenost naselja (blizina trgovina) i druge. Socioekonomski status i kognitivni čimbenici također utječu na ponašanje vezano uz energetske ravnotežu (Klapec i Strelec, 2017). Biološku kontrolu energetske ravnoteže vrši središnji živčani sustav (CNS). Neuralni i hormonalni signali koji sudjeluju u biološkoj kontroli mogu biti aferentni (od periferije prema mozgu) ili eferentni (od mozga prema periferiji) (Moehlacke i sur., 2016). Probavni hormoni koji su uključeni u regulaciju unosa hrane su: kolekistokinin (CCK), grelin, pankreasni polipeptid (PP), peptid YY, glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i oksintomodulin (OXM). Inzulin i leptin ispadaju u aferentne cirkulirajuće signale i oni obavijestavaju mozak o dostupnosti energije (glukoza u krvi, zalihe masti) (Moehlacke i sur., 2016). Integracijom aferentnih signala i kortikolimbickih signala CNS-a (npr. signali vezani za okolišne čimbenike poput osjeta hladnoće ili društvenih okolnosti, signali vezani uz nagradu (okus hrane), kognitivne, emocionalne čimbenike itd.), hipotalamus regulira energetske ravnotežu preko eferentnih živčanih signala (Klapec i Strelec, 2017). U prijenosu signala sudjeluju amini poput kateholamina i serotonina te neuropeptidi poput neuropeptida Y (NPY), kortikoliberina (CRH) i melanokortina (α -MS) (Porte i sur., 1998). Nutrijenti (glukoza, aminokiseline i masne kiseline) također prenose signale stanicama hipotalamusa (**Slika 4**). Eferentne signale CNS odašilje preko parasimpatičkog ili simpatičkog živčanog sustava. Eferentni signali preko parasimpatičkog živčanog sustava dovode do pohrane energije (stimuliranje izlučivanja inzulina, poticanje inzulinske osjetljivosti i usporavanje rada srca) dok eferentni signali preko simpatičkog

živčanog sustava dovode do potrošnje energije (reduciraju apetit, potiču fizičku aktivnost, potiču termogenezu, stimuliraju lučenje glukagona te potiču lipolizu) (Klapec i Strelec, 2017). Ravnoteža između unosa i potrošnje energije je bitna za održavanje normalnog ITM-a (Ricquier, 2006).



Slika 4 Regulacija unosa hrane (prilagođeno prema Klapec i Strelec, 2017)

Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) definiralo je malnutriciju kao stanje koje je posljedica nedostatnog unosa hrane ili prehrane koja za posljedicu ima promjenu sastava tijela (promjena u odnosu masnog i mišićnog tkiva) što dovodi do smanjene fizičke i mentalne funkcije i lošijeg ishoda bolesti (Cederholm i sur., 2015). Opći čimbenici koji pridonose pothranjenosti su gastrointestinalni, sistemski i gerijatrijski sindromi među koje ubrajamo i neurodegenerativne bolesti (Prell i Perner, 2018). Pothranjenost, gubitak tjelesne mase i gubitak mišićnog tkiva česti su kod oboljelih od PB-a, a povezuju se sa invaliditetom, dužim boravkom u bolnici, oslabljenim imunološkim odgovorom i povećanim rizikom od smrtnosti (Shidfar i sur., 2016). Promjena tjelesne mase s povećanim rizikom od pothranjenosti osim kod oboljelih od PB pojavljuje se i u drugim neurodegenerativnim bolestima kao što je Alzheimerova bolest, demencija s Levijevim tjelešcima, fronto-temporalna demencija i amiotrofična lateralna skleroza (Bachmann i Trenkwalder 2006). Gubitak tjelesne mase čest je nemotorički simptom u bolesnika s PB i dok je prevalencija gubitka tjelesne mase u rasponu od 0 do 24 %, između 3 i 60 % bolesnika s PB je u riziku od pothranjenosti (Sheard i sur., 2011). Unos hrane je posebno smanjen zbog disfagije, problema sa žvakanjem i gastrointestinalne disfunkcije. Povećana potrošnja energije zbog rigidnosti, tremora i diskinezije te demencija, anksioznost i depresija također spadaju među čimbenike rizika koji mogu uzrokovati pothranjenost kod osoba s PB (Prell i Perner, 2018). Lijekovi koji se koriste u liječenju PB su također jedni u nizu mogućih rizičnih čimbenika. Ipak, treba istaknuti kako oboljeli od PB-a gube na tjelesnoj masi i prije postavljanja dijagnoze, odnosno i prije uzimanja same terapije. Disfagija je jedna od brojnih nemotoričkih simptoma PB-a koja rezultira ozbiljnim zdravstvenim problemima među kojima je i pothranjenost (Shidfar i sur., 2016). Nozaki i sur. (1999) utvrdili su 31 %-tnu prevalenciju disfagije kod oboljelih od PB-a te značajno niži ITM uz neke biokemijske promjene koje potvrđuju sniženi ITM. Dakle, disfagija može rezultirati smanjenim ili promjenjenim unosom hrane/tekućine koja s druge strane, može pridonijeti lošijem nutritivnom statusu (Serra-Prat i sur., 2012).

Etiologija pothranjenosti kod pacijenata s PB je još uvijek nepoznata, a kao jedno od mogućih objašnjenja se spominje patologija alfa-sinukleina. Pokusima na miševima koji eksprimiraju u neuronima mutirani oblik ljudskog alfa-sinukleina imaju niži udio masnog tkiva, povećani osjećaj gladi, nižu razinu leptina i povećanu potrošnju energije (Rothman i sur., 2014). Fiszer i sur. (2010) smatraju da smanjena razina leptina i neuropeptida Y korelira s gubitkom tjelesne

mase kod pacijenata s PB, ali je uloga leptina još uvijek nejasna. Smanjena razina grelina je također uočena kod oboljelih od PB. Tomić i sur. (2018) su također pronašli negativnu korelaciju između razine homocisteina i pothranjenosti kod pacijenata oboljelih od PB. Pacijenti koji su u riziku od malnutricije je potrebno pratiti i redovito provjeravati jer takvo stanje može imati mnoge posljedice na njihovo zdravlje i sami život. Malnutricija može negativno utjecati na opadanje kognitivnih funkcija, funkcionalni kapacitet, kvalitetu života, odgovor na liječenje, životni vijek, gustoću kostiju s povećanim rizikom od osteoporoze i prijeloma kostiju, može povećati rizik od čireva te dovesti do motoričkih komplikacija (Ma i sur., 2018).

Za procjenu stanja uhranjenosti nam služe antropometrijske, kliničke i biokemijske metode.

Antropometrija je važna komponenta u procjeni stanja uhranjenosti i osnovne antropometrijske mjere koje se preporučuju za procjenu stanja uhranjenosti su tjelesna visina i masa i iz njih izračunat ITM, opsezi nadlaktice i potkoljenice te kožni nabori na nadlaktici i leđima. Opseg nadlaktice zajedno s kožnim naborima na nadlaktici i na leđima pokazatelji su količine potkožnoga masnog tkiva na ruci i na trupu, a opseg potkoljenice važna mjera gubitka mišićnog tkiva zbog smanjene tjelesne aktivnosti. Smanjene vrijednosti opsega potkoljenice i nadlaktice bolje su povezane s pothranjenošću nego što je to ITM, a veza je izraženija s napredovanjem bolesti. Za procjenu središnjeg oblika pretilosti, tzv. visceralne debljine rabe se opseg struka i omjer opsega struka i bokova (Vranešić Bender i sur., 2011).

Uz navedeno, koristi se više metoda za procjenu nutritivnog rizika starijih osoba poput MNA-SF (eng. *Mini Nutritional Assessment short form*), MNA (eng. *full Mini Nutritional Assessment*), MST (eng. *Malnutrition Screening Tool*), MUST (eng. *Malnutrition Universal Screening Tool*), NRS-2002 (eng. *Nutritional Risk Screening - 2002*), SGA (eng. *Subjective Global Assessment*) i SNAQ (eng. *Simplified Nutritional Assessment Questionnaire*) (Guyonnet i Rolland, 2015). Upitnici pokrivaju gubitak tjelesne mase u posljednja 3 mjeseca, unos hrane, ITM i stupanj bolesti i bazirani su kako na antropometrijskim mjeranjima tako i samoprocjeni ispitanika (Vranešić Bender i Krznarić, 2008).

MNA (*Mini Nutritional Assessment*) je validirana metoda za brzu procjenu nutritivnog stanja u osoba starije dobi, a cilj metode je evaluirati rizik od malnutricije kako bi se osigurala rana nutritivna intervencija ukoliko je potrebna (Vranešić Bender i sur., 2011; Donini i sur., 2003, Guigoz i Yellas, 1999). MST (*Malnutrition Screening Tool*) je obrazac za procjenu

pothranjenosti i sastoji se od tri pitanja koja se odnose na gubitak tjelesne mase i unos hrane (Guyonnet i Rolland, 2015). Univerzalni obrazac za procjenu malnutricije (MUST) sadrži podatke o ITM-u, informacije o gubitku tjelesne mase (tijekom posljednja 3 do 6 mjeseci) i utjecaju stadija bolesti. Svoju primjenu je našao u bolničkoj populaciji iako je primarno kreiran za upotrebu među populacijom starijih osoba (Guyonnet i Rolland, 2015). Upitnik za procjenu nutritivnog rizika (*Nutritional Risk Screening 2002*) je sastavljen od dvije cjeline; prva četiri pitanja odnose se na ITM (je li $< 20,5 \text{ kg/m}^2$), je li bolesnik izgubio na tjelesnoj masi u posljednja 3 mjeseca, unosi li bolesnik manje hrane u posljednja dva tjedna te je li bolesnik akutno bolestan. Ako je odgovor na bilo koje od ta četiri pitanja potvrđan, nastavlja se s drugom fazom procjene koja detaljnije razmatra postotak izgubljene tjelesne mase i težinu bolesti (Vranešić Bender i Krznarić, 2008).

Biokemijski parametri koji se najčešće koriste za procjenu nutritivnog statusa jesu laboratorijski nalazi za određivanje razina pojedinih nutrijenata, enzima i/ili metabolita (Vranešić Bender i Krznarić, 2008).

2.7. LIJEČENJE

U liječenju se koristi multidisciplinarni pristup koji uključuje neurologa, fizioterapeuta, logopeda i dijetetičara, a sve više se govori o uvođenju rane rehabilitacije kako bi se simptomi odgodili. Cilj rehabilitacije je maksimalno osposobiti bolesnika za samostalnost u svakodnevnim aktivnostima, kroz edukaciju i programe medicinske rehabilitacije, a uz potporu obitelji.

Earhart i suradnici (2011) smatraju da nema razloga da se čeka potpuna potvrda dobrobiti rehabilitacije u bolesnika s PB-om, već naglašavaju da se s rehabilitacijom treba započeti što ranije. Stoga se postavlja ključno pitanje kada uvesti neurorehabilitaciju u liječenje. Većina bolesnika upućuje se na rehabilitaciju kada je već smanjena pokretljivost i kada je povećan broj padova. Najveći dio rehabilitacije provodi se u tercijarnom obliku prevencije. Valjalo bi započeti rehabilitaciju odmah nakon postavljanja dijagnoze; u sekundarnom obliku prevencije. Ranija intervencija bi se mogla primijeniti u primarnoj prevenciji kod osoba sa potencijalnim rizikom od razvoja bolesti, bez razvijenih simptoma.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

Osnovni zadatak ovog diplomskog rada bio je procijeniti stanje uhranjenosti oboljelih od Parkinsonove bolesti direktnim antropometrijskim mjerenjima i procijeniti rizik za pothranjenost te utvrditi razinu povezanosti sa stadijem bolesti, prisutnim simptomima i kvalitetom života oboljelih.

3.2. ISPITANICI I METODE

3.2.1. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 39 oboljelih od Parkinsonove bolesti s područja Osječko-Baranjske županije. Ispitanici su regrutirani u ambulantu za Neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Sa svakim ispitanikom individualno je proveden postupak informiranog pristanka. Svakom ispitaniku je detaljno objašnjena svrha istraživanja, što se od njega očekuje ukoliko se odluči sudjelovati te postoje li neki rizici za njega. Potpisivanjem Suglasnosti za sudjelovanje svaki ispitanik je potvrdio svoju spremnost za sudjelovanje u istraživanju.

3.2.2. Anketa

Za potrebe istraživanja kreirana je anonimna anketa (**Prilog 1**) koja se sastojala iz tri dijela.

Prvi dio ankete obuhvatio je pitanja o demografskim i socioekonomskim karakteristikama ispitanika, trenutnom zdravstvenom stanju, simptomima, potrošnji lijekova i općenitim prehrambenim navikama (npr. broj obroka u toku dana, učestalost preskakivanja obroka, izbjegavanje i preferencija prema određenoj hrani).

Drugi dio ankete je objedinio tri upitnika za procjenu stanja uhranjenosti:

1. **MNA-SF** (*Mini Nutritional Assessment-Short Form*) je validirana metoda za brzu procjenu nutritivnog statusa kod osoba starije dobi u klinikama, bolnicama i staračkim domovima. MNA-SF ima za cilj evaluirati rizik od malnutricije kako bi se osigurala rana nutritivna intervencija ukoliko je potrebna. MNA-SF ima 6 pitanja koja se boduju od 0

do 3, a ukupni zbroj bodova pokazuje nutritivni status ispitanika. Ukupni zbroj od 12 do 14 predstavlja normalnu uhranjenost, od 8 do 11 predstavlja rizik za pothranjenost, a ukoliko je zbroj bodova od 0 do 7 riječ je o pothranjenosti (Anthony, 2008).

2. **MST** (*Malnutrition Screening Tool*) je kratak upitnik za procjenu nutritivnog statusa razvijen u Australiji. Upitnik sadrži dva pitanja: (1) „Jeste li u posljednje vrijeme izgubili na težini bez da ste to htjeli?“ koji je bodovan sa 0 za odgovor ne i 2 za odgovor nisam siguran te na skali od 1 do 4 ovisno o gubitku kilograma, (2) „Jeste li zbog smanjenog apetita jeli manje?“ koji je bodovan s 0 za odgovor ne i 1 za odgovor da. Ukoliko je ukupni zbroj > 2 postoji rizik za pothranjenost (Anthony, 2008).
3. **SNAQ** (*Short Nutritional Assessment Questionnaire*) je 2005. godine razvijen u Nizozemskoj. Postoje dvije vrste pitanja ovisno o dobi ispitanika; upitnik za osobe koje imaju manje do 65 godina i za osobe koje imaju više od 65 godina. Pitanja se odnose na neželjeni gubitak tjelesne mase, smanjenje apetita i stupanj pokretljivosti, a rizik za pothranjenost postoji ukoliko je ukupni skor ≥ 2 (Leon-Sanz i Valero, 2017).

Treći dio ankete je bio **upitnik SF-36** (*Short Form 36*). To je višestruko primijenjiv upitnik zdravstvenog statusa s 36 pitanja sa odgovorima tipa višestrukog izbora: od 3 do 6 ponuđenih. Upitnik se može podijeliti u osam dijelova koji čine profil zdravstvenog statusa: fizičko funkcioniranje (10 pitanja), ograničenje zbog fizičkih poteškoća (4 pitanja), tjelesni bolovi (2 pitanja), percepcija općeg zdravlja (5 pitanja), vitalnost i energija (4 pitanja), socijalno funkcioniranje (2 pitanja), ograničenje zbog emocionalnih poteškoća (3 pitanja) i psihičko zdravlje (5 pitanja). Svi odgovori se grupiraju i boduju prema jedinstvenoj skali od 0 do 100. Upitnik SF-36 je najčešće korišteni upitnik za procjenu kvalitete života kod osoba s različitim zdravstvenim poteškoćama (Hercigonja-Szekeres, 2010).

3.2.3. Antropometrijska mjerenja

Provedena mjerenja uključila su slijedeće:

- 1) **Osnovnu antropometriju** –tjelesna masa s preciznošću $\pm 0,1$ kg, i tjelesna visina bez obuće s položajem glave u Frankfurt ravnini i preciznošću $\pm 0,1$ cm određeni su vagom Seca 799 (visinomjer je sastavni dio navedene vage).
- 2) **Opsezi** – primjenom neelastične trake izmjereni su opseg struka, bokova i nadlaktice. Opseg struka određen je iznad pupka u stojećem stavu ispitanika, a mjerna traka se postavlja vodoravno. Za mjerenje opsega struka, traka se postavlja oko najšireg dijela tijela ispitanika. Opseg nadlaktice se određuje na relaksiranoj, uz tijelo pruženoj ruci, mjernom vrpcom koja se postavlja vodoravno, 1 cm iznad sredine nadlaktice.
- 3) **Analiza sastava tijela** – primjenom vage Omron BF 500 utvrđen je udio masnog i mišićnog tkiva te indeks visceralne masti.

3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza napravljena je programskim sustavom Statistica (inačica 13.3, StatSoft Inc., USA), uz odabranu razinu značajnosti od $p=0,050$. Grafička obrada podataka je napravljena pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2010., Microsoft Corp., USA) i Statistica (inačica 12.0, StatSoft Inc., USA).

Primjenom neparametrijskog Kolmogorov-Smirnov testa uz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina te izradu histograma utvrđeno je kako podaci izdvojeni za ovaj rad prate normalnu razdiobu, ali su korišteni neparametrijski statistički testovi zbog malog broja ispitanika.

Svi prikupljeni kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci opisani medijanom i interkvartilnim rasponom.

Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Fischerov egzaktni test a za nezavisna mjerenja je korišten Mann-Whitney U test. Za izračun korelacija numeričkih podataka korišten je Spearmanov test.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. OPĆI PODACI O ISPITANICIMA

Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 39 oboljelih od PB, 24 muškaraca (61,5 %) i 15 žena (38,5 %) prosječne dobi 65 ± 9 godina (42 – 82 godine) (**Tablica 2**).

Službeno postavljena dijagnoza bila je kriterij uključivanja u istraživanje. U istraživanju su uključeni bolesnici sa postavljenom dijagnozom idiopatske PB. Prosjek trajanja bolesti je iznosila $4,6 \pm 3,8$ godina (2 mjeseca do 14 godina).

Prvi simptomi bolesti u prosjeku su se javili $2,1 \pm 2,4$ godina (6 mjeseci do 10 godina) prije nego je dijagnoza postavljena. Tri ispitanika nisu znala procijeniti kada su se rani simptomi PB-a pojavili.

Tablica 2 Osnovne karakteristike ispitanika vezanih uz dijagnozu PB-a

Karakteristika	Ukupno N = 39	Muškarci n = 24	Žene n = 15
Dob (godina)	65 ± 9 (42 – 82)	$64,5 \pm 10,6$ (42 – 82)	$64,7 \pm 7,2$ (49 – 75))
Prvi simptomi bolesti (godina)	$2,1 \pm 2,4$ (0,6 – 10)	$2,4 \pm 2,8$ (0 – 10)	$1,7 \pm 1,7$ (0 – 5,5)
Dijagnoza bolesti (godina)	$4,6 \pm 3,8$ (0,2 – 14)	$4,6 \pm 3,7$ (0,2 – 14)	$4,6 \pm 4,0$ (0,7 – 13)
Broj lijekova	$2,4 \pm 2,4$ (0 – 10)	$2,0 \pm 2,5$ (0 – 10)	$2,9 \pm 2,3$ (0 – 10)

4.2. PROCJENA STATUSA UHRANJENOSTI

Osnovni antropometrijski podaci oboljelih od PB-a prikazani su u **tablici 3**. Rezultati ne govore u prilog pothranjenosti, već naprotiv, visokoj prevalenciji povećane tjelesne mase i pretilosti što je u skladu sa rezultatima rada Tomić i suradnika (2017) koji su također promatrali učestalost pothranjenosti u oboljelih s PB. Naime, srednja ITM vrijednost u ovom istraživanju je $30,5 \text{ kg/m}^2$ (**Tablica 3**), što je usporedivo s rezultatima već spomenutog istraživanja u kojemu je prosječna vrijednost ITM-a iznosila $29,5 \text{ kg/m}^2$ (Tomić i sur., 2017). Važno je istaknuti kako jednom pacijentu nije bilo moguće odrediti tjelesnu masu niti sastav tijela zbog prejakog tremora.

Prosječan opseg struka iznosi $105,8 \pm 13 \text{ cm}$ i u skladu je s visokim indeksom visceralne masti i omjerom struk/kukovi (**Tablica 3**) te jasno upućuju na visceralnu debljinu. Može se uočiti da dobivena srednja vrijednost opsega struka i omjer struk/bokovi premašuju međunarodne kriterije za definiciju visceralne debljine neovisno o spolu ispitanika. Visceralna debljina definira se po kriteriju Međunarodne dijabetološke federacije (*International Diabetes Federation*, IDF) kao opseg struka $\geq 94 \text{ cm}$ u muškaraca, odnosno $\geq 80 \text{ cm}$ u žena. U SAD-u je u primjeni NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel*) po kojemu se visceralnom debljinom smatra opseg struka $\geq 102 \text{ cm}$ u muškaraca i $\geq 88 \text{ cm}$ u žena. Nadalje, opseg struka i omjer struka i kukova dobri su pokazatelji distribucije tjelesne masti i kardiometaboličkog rizika (CMR) (Koršić i sur., 2011). Kriteriji za visceralnu debljinu uzimajući u obzir omjer struka i kukova su vrijednosti koje su za muškarce >1 , a za žene $>0,85$.

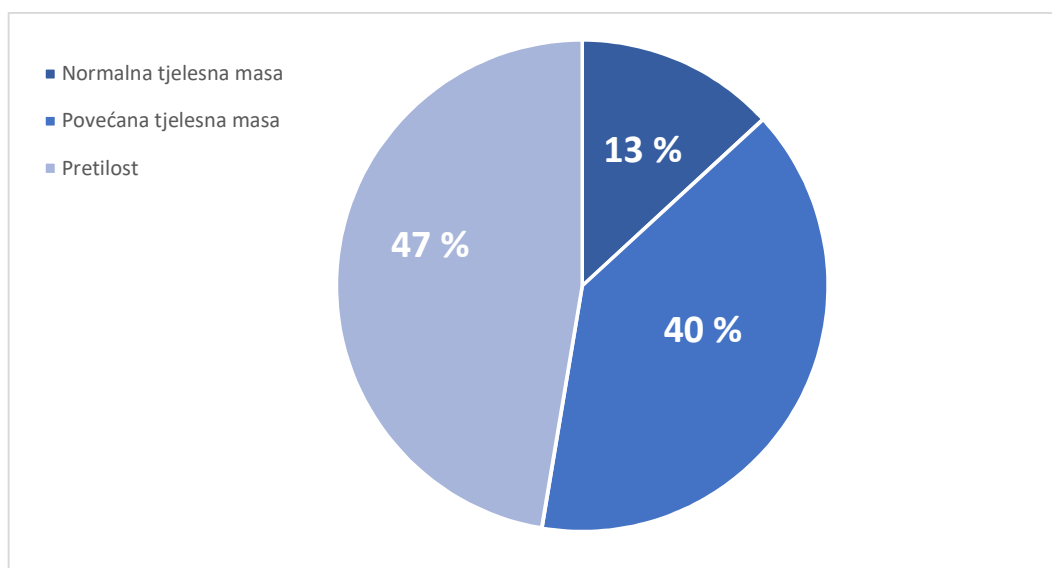
Ispitanicima je određen i tzv. kardiometabolički rizik (CMR) koji se definira kao omjer tjelesne mase i visine i direktan je indikator kardiovaskularnog rizika. Vrijednosti $<0,5$ predstavljaju normalni rizik, $0,5$ do $0,6$ povećani rizik a ako je vrijednost CMR-a $>0,6$ radi se o visokom kardiovaskularnom riziku. Dobiveni rezultati (**Tablica 3**) potvrđuju da je kod oboljelih od PB-a visceralna debljina veliki problem.

Tablica 3 Antropometrijski pokazatelji stanja uhranjenosti oboljelih od PB

Karakteristike	N	Medijan (25 % - 75 %)	Minimum	Maksimum
Tjelesna masa (kg)	39	167 (160-173,5)	150	185
Tjelesna visina (cm)	38	82,1 (71-95,8)	63,6	129,9
BMI (kg/m²)	38	28,9 (26-32,8)	23,3	43,6
Udio mišićnog tkiva (%)	38	32 (26,9-34,1)	18,6	41,3
Udio masnog tkiva (%)	38	28,5 (22-37,6)	11,3	57,4
Visceralno masno tkivo	38	12 (10-17)	7	27
Opseg nadlaktice (cm)	39	32,5 (29-35)	26,5	40,5
Opseg struka (cm)	39	104 (96-116)	83	136
Opseg kukova (cm)	39	105 (98-120)	91	132
Omjer struk/kukovi	39	0,98 (0,94-1,02)	0,87	1,13
CMR	39	0,63 (0,55-0,67)	0,53	0,83

ITM – indeks tjelesne mase, CMR – kardiometabolički rizik, SD – standardna devijacija

Najčešće korišten indikator statusa uhranjenosti je ITM. Prema izračunatom ITM-u ispitanici su kategorizirani kao pothranjeni (ITM <18,5 kg/m²), normalno uhranjeni (ITM 18,5-24,99 kg/m²), s povećanom tjelesnom masom (ITM 25,0-29,99 kg/m²) ili pretili (ITM > 30,0 kg/m²). Čak 87 % ispitanika ne spada u kategoriju normalne tjelesne mase, odnosno 40 % oboljelih ima povećanu tjelesnu masu, a 47 % ispitanika je pretilo (**Slika 5**). Samo 13 % ispitanika pripada kategoriji normalne tjelesne mase. Nije utvrđena razlika u kategoriji ITM-a prema spolu. Povezanost ITM-a i rizika za PB je i dalje predmet rasprave, a detaljno je komentirana u teorijskom dijelu ovog rada.



Slika 5 Raspodjela oboljelih od PB prema kategoriji stanja uhranjenosti
(prema izračunatom indeksu tjelesne mase)

ITM se primjenjuje u epidemiološkim istraživanjima pri procjeni kardiovaskularnog rizika uz kliničku i laboratorijsku dijagnostiku. Istraživanja povezanosti ITM-a i rizika razvoja kroničnih metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti pokazala su gotovo linearnu povezanost povećanih ITM vrijednosti i rizika obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 (Mišigoj-Duraković i sur., 2014).

Ipak, ITM nije pravi pokazatelj udjela masti u ukupnoj tjelesnoj masi jer debljina nije određena samo povećanom tjelesnom masom nego povećanim udjelom masti u ukupnoj tjelesnoj masi. Razlikujemo visceralno masno tkivo (masno tkivo koje se nalazi unutar trbušne šupljine) i supkutano masno tkivo (potkožno masno tkivo), a brojna istraživanja upućuju na uzročno-posljedičnu vezu između količine visceralnog masnog tkiva i nastanka kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2; odnosno govorimo o kardiometaboličkom riziku (Koršić i sur., 2011). Masno tkivo izlučuje niz proinflammatoryh medijatora (ciotkini koje izlučuje masno tkivo nazivaju se adipokinima), koji djeluju lokalno, ali se dio izlučuje i u cirkulaciju. Time izazivaju inzulinsku rezistenciju, sustavnu upalu i proaterogeno stanje koje povećava rizik dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (Klapec i Strelec, 2017).

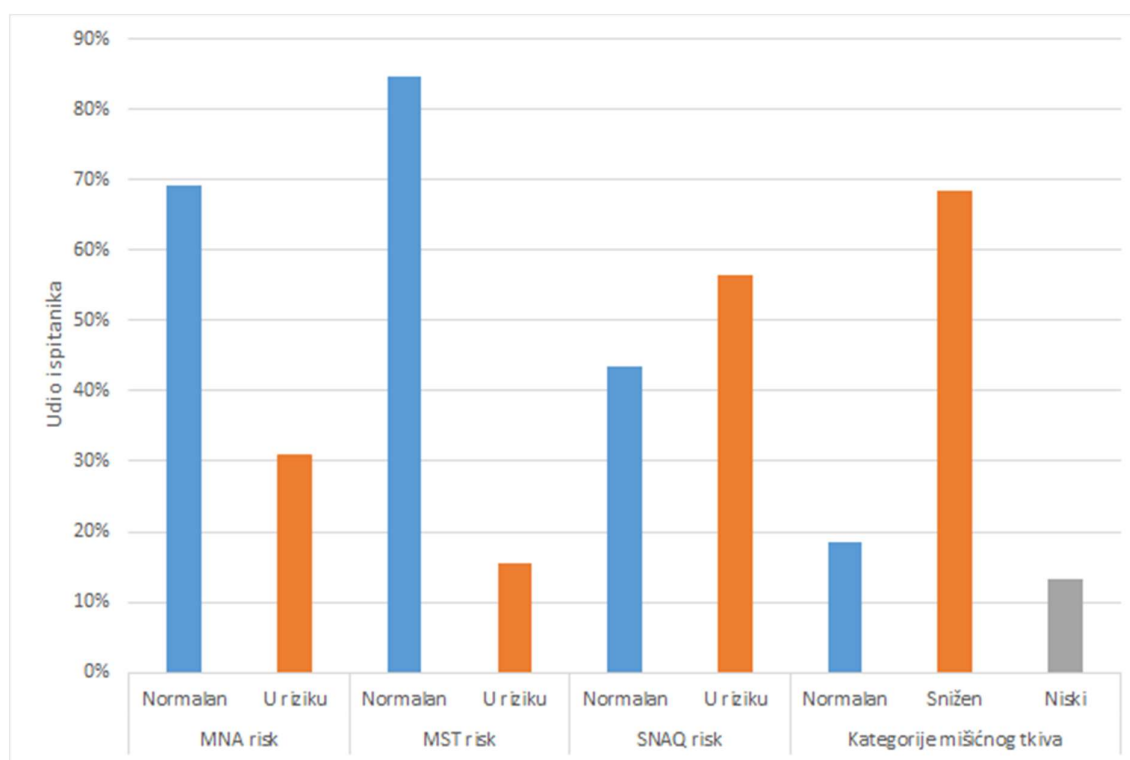
Tablica 4 Postotak masnog tkiva u ovisnosti ITM-a s obzirom na dob i spol
(prilagođeno prema Gallagher i sur., 2000)

SPOL I DOB	% MASNOG TKIVA		
	< 18,5 kg/m ²	≥ 25,0 kg/m ²	≥ 30,0 kg/m ²
20 – 39 godina			
Žene	21	33	39
Muškarci	8	20	25
40 – 59 godina			
Žene	23	34	40
Muškarci	11	22	28
60 – 79 godina			
Žene	24	36	42
Muškarci	13	25	30

Tijekom procesa starenja dolazi do porasta tjelesne mase zbog porasta udjela masnog tkiva (**Tablica 4**) koji je veći kod žena nego kod muškaraca s ekvivalentnim ITM-om (Gallagher i sur., 2000). Među oboljelima od PB-a utvrđeno je kako je prosječna vrijednost udjela masnog tkiva iznosila 30,7 % (**Tablica 3**). Kada se ti podatci usporedbe s literaturnima (**Tablica 4**) i utvrđenom raspodjelom oboljelih od PB-a prema kategoriji stanja uhranjenosti (**Slika 5**), viljivo je kako antropometrijski podatci upućuju na visoku prevalenciju povećane tjelesne mase i pretilosti ali se povezuju i s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti.

4.3. PROCJENA RIZIKA OD POTHHRANJENOSTI

Već je spomenuto kako ITM ima veliki broj nedostataka i povišeni ITM ne znači da u oboljelih od PB-a ne postoji rizik od pothranjenosti. U radu Tomić i suradnika (2017) koji su koristili MST upitnik također na oboljelima od PB utvrđeno je da je 8,8 % ispitanika već bilo pothranjeno, dok je 55,2 % ispitanika bilo u riziku od pothranjenosti iako je srednja vrijednost ITM-a upućivala na povećanu tjelesnu masu kod većine ispitanika. Ustanovljeno je da pacijenti koji su bili u riziku od pothranjenosti još nisu počeli gubiti tjelesnu masu, ali je njihov unos proteina bio niži od preporučenog (Tomić i sur., 2017). Od ukupnog broja oboljelih od PB-a obuhvaćenih ovim istraživanjem, prema MNA-SF upitniku 31 % ih je u riziku od pothranjenosti, prema MST upitniku njih 15 % a prema SNAQ upitniku čak 56 % oboljelih od PB-a je u riziku od pothranjenosti (**Slika 6**). Prosječan udio mišićnog tkiva muškarca je 37 % a žene 28 %. Važno je istaknuti kako je prema izmjerenom udjelu mišićnog tkiva (nemasne mase) oboljelih od PB-a vidljivo kako njih 68 % ima sniženi udio mišićnog tkiva (36,9 – 31,6 % za muškarce i 27,9 – 21,6 % za žene) dok njih 13 % ima značajno snižen udio mišićnog tkiva, odnosno < 31,5 % za muškarce i < 21,5 % za žene (**Slika 6**).



Slika 6 Raspodjela ispitanika s obzirom na rizik od pothranjenosti utvrđenog primjenom tri upitnika (N=38) i prema udjelu mišićnog tkiva (N=39)

S obzirom na prosječne vrijednosti skorova postignutih za sva tri upitnika (**Tablica 5**), jedino je MNA-SF skor značajno niži kod žena u odnosu na muškarce ($11,6 \pm 1,5$ naprema $12,7 \pm 1,8$, $p=0,021$). Također je utvrđeno kako ispitanici s povećanim rizikom za pothranjenost prema MNA-SF upitniku u pravilu preskaču obroke (*u pravilu preskačem obroke* u odnosu na *nikada ne preskačem obroke* $p=0,037$), dok su problemi s gutanjem povezani s rizikom za pothranjenost prema SNAQ upitniku (*nikada nemam problema s gutanjem* u odnosu na *ponekad imam problema sa gutanjem* $p=0,006$ i *ponekad imam problema sa gutanjem* u odnosu na *stalno imam problema sa gutanjem* $p=0,014$; Mann-Whitney U test) (*rezultati nisu prikazani*).

Tablica 5 Vrijednosti skorova za sva tri primijenjena upitnika
za procjenu rizika od pothranjenosti (N=39)

Upitnik	Srednja vrijednost \pm SD	Medijan (25 % - 75 %)	Minimum	Maksimum
MNA-SF	12,3 + 1,8	12 (11 – 14)	7	14
MST	2,3 + 1,0	2 (2 – 2)	1	7
SNAQ	1,3 \pm 1,1	2 (0 – 2)	0	4

Usporedbom skorova postignutih za sva tri upitnika utvrđena je značajna negativna korelacija između MNA-SF i MST upitnika te značajna pozitivna korelacija između MST i SNAQ upitnika (**Tablica 6**). Ovi su rezultati važni u kliničkoj praksi jer omogućavaju ciljanu primjenu određenih upitnika radi pouzdanije potvrde nalaza o tome radi li se doista o pacijentu u povećanom riziku od pothranjenosti.

Tablica 6 Koeficijenti korelacija između skorova postignutih primjenom tri upitnika za procjenu rizika od pothranjenosti

Upitnik	MNA-SF	MST	SNAQ
MNA-SF	1,000		
MST	-0,422**	1,000	
SNAQ	-0,159	0,382*	1,000

Spearmanov test; *značajno kod $p < 0,05$; **značajno kod $p < 0,01$

Kada je uzeta u obzir kategorija stanja uhranjenosti prema vrijednosti ITM-a ispitanika utvrđeno je kako je rizik od pothranjenosti češći kod pretilih prema MNA-SF upitniku ($p=0,003$) i MST upitniku ($p=0,016$), kao i ukoliko su ispitanici imali niži udio mišićnog tkiva ($p=0,017$) (Tablica 7).

Tablica 7 Raspodjela ispitanika prema riziku za pothranjenost utvrđenog primjenom tri upitnika i udjelu mišićnog tkiva a s obzirom na kategoriju stanja uhranjenosti

		Kategorija stanja uhranjenosti			p
		Normalno uhranjeni	Povećane tjelesne mase	Pretili	
Udio mišićnog tkiva	Normalan	2	4	1	0,017*
	Snižen	3	11	12	
	Niski	0	0	5	
MNA-SF skor	Normalan	4	12	11	0,003*
	U riziku	1	3	7	
MST skor	Normalan	4	14	14	0,016*
	U riziku	1	1	4	
SNAQ skor	Normalan	2	7	7	ns
	U riziku	3	8	11	

ns – nije statistički značajno; *statistički značajna razlika u odnosu na ispitanike u ostalim kategorijama BMI pri $p < 0,05$ (Fischerov egzaktni test)

Nizak udio mišićnog tkiva ukazuje na sarkopeniju (grč. *sarx* = meso, *penia* = gubitak) koja se definira kao dobno uvjetovani gubitak mišićnog tkiva koji zahvaća stariju populaciju. Gubitak mišićne mase je obilježje starenja ali postoje individualne razlike. Sve ovo uzrokuje promjenu

sastava i oblika tijela, primjerice dolazi do gubitka perifernih mišića, a masno se tkivo povećava posebice oko struka kod muškaraca i na bokovima kod žena (Ribeiro i sur., 2014). Europska radna skupina za sarkopeniju kod osoba starije dobi (*European Working group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP) i Međunarodna radna skupina za sarkopeniju (*International Working Group on Sarcopenia*, IWGS) preporučuju upotrebu obaju termina: smanjena mišićna masa i smanjena mišićna funkcija (snaga i učinak) za dijagnozu sarkopenije. Za dijagnozu je potrebno ispuniti prvi kriterij i minimalno jedan od preostala dva kriterija (Stoevers i sur., 2017):

1. Smanjena mišićna masa
2. Smanjena mišićna snaga
3. Smanjena fizička sposobnost

Postoji nekoliko različitih alata za mjerenje parametara sarkopenije. Za mjerenje mišićne mase koriste se analiza bioimpedancije (BIA), kompjuterska tomografija (CT), magnetna rezonancija (MRI), apsorpciometrija s pomoću rendgenskih zraka dviju različitih energija (DXA) i antropometrija (opseg lista ili bedra) (Hairi i sur., 2012). Za parametar mišićne snage koristi se snaga stiska šake, fleksija/ekstenzija koljena i vršni ekspiratorni protok. Mišićnu funkcionalnost mjerimo pomoću kratkih testova fizičke sposobnosti (SPPB), uobičajene brzine koraćanja, testa mjerenja vremena potrebnog za ustajanje i kretanje i testa snage penjanjem uz stepenice (Hairi i sur., 2012). Sarkopenija je nerijetko uzrok niskih vrijednosti ITM-a u starijih osoba. Europska radna skupina za sarkopeniju kod osoba starije dobi predlaže klasifikaciju sarkopenije u tri stupnja. Prvi stupanj, presarkopenija se odlikuje samo smanjenom mišićnom masom, u drugom stupnju, odnosno sarkopeniji se uz smanjenu mišićnu masu javlja ili smanjena mišićna snaga ili smanjena fizička sposobnost, dok su u trećem stupnju, teškoj sarkopeniji sva tri pokazatelja značajno narušena (Stoevers i sur., 2017). Baumgartner (2000) je utvrdio da je oko 15 % osoba sa sarkopenijom bilo pretilo. Zbog dugoročnih posljedica sarkopenije i pretilosti, važno je znati i razumjeti odnose između različitih aspekata koji povezani sa starenjem mišića, osobito smanjenjem mišićne mase (Stoevers i sur., 2017).

Svi rezultati ovog istraživanja govore u prilog važnosti primjene većeg broja antropometrijskih mjerenja i upitnika za procjenu rizika od pothranjenosti kod oboljelih od PB-a, jer iako su prema kategoriji stanja uhranjenosti oboljeli najčešće u kategoriji pretilih imaju povećani rizik za pothranjenost.

4.4. KVALITETA ŽIVOTA I OPĆE PREHRAMBENE NAVIKE

Kvaliteta života svake osobe ovisi o objektivnim okolnostima u kojima osoba živi, ali i o samoj osobi, o njezinom doživljaju realne situacije, sustavu vrijednosti, očekivanjima i težnjama. Kod osoba koje boluju od PB nesumnjivo dolazi do promjene kvalitete života na lošije.

U **tablici 8** su prikazane sve promatrane dimenzije kvalitete života prema SF-36 upitniku. Vidljivo je da je prosječna ocjena zdravlja 53,6 i takva ocjena sugerira da pacijenti svoje zdravstveno stanje smatraju osrednjim. Pacijenti su psihičko zdravlje ocijenili boljom ocjenom od fizičkog zdravlja, dok je ukupna percepcija općeg zdravlja ocjenjena ispod prosjeka (37,8 je prosječna ocjena). Prosječna ocjena za fizičko ograničenje iznosi 51,9 s tim da je minimalna ocjena iznosila 0 dok je maksimalna ocjena 100, što je i u skladu s motoričkim simptomima PB-a. Socijalno funkcioniranje je ocjenjeno sa visokom srednjom ocjenom 67,3 što ukazuje na činjenicu da su pacijenti usprkos fizičkim i psihičkim ograničenjima u mogućnosti održavati društvene odnose sa prijateljima i obiteljima. Naglašeno je i ograničenje nastalo zbog emocionalnih teškoća koje stvara velike probleme pacijentima i stoga prosječna ocjena za navedenu komponentu iznosi 53,8.

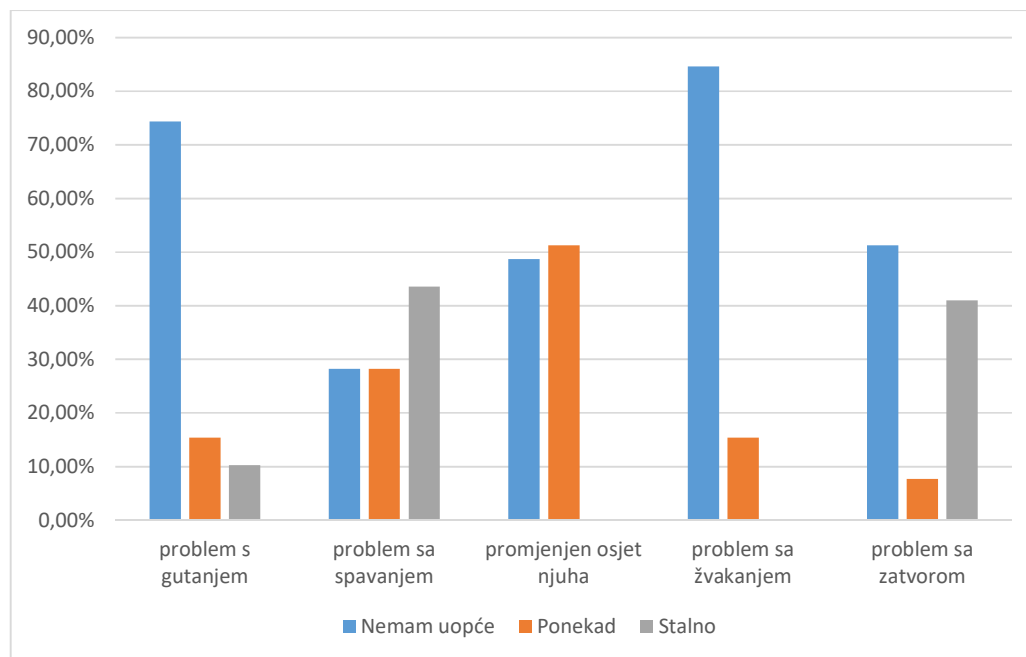
U Turskoj je 2008. godine na 89 pacijenata provedeno slično istraživanje o kvaliteti života oboljelih od PB-a. Istraživanje je provedeno u ambulanti Medicinskog fakulteta u Istanbulu na Odjelu fizikalne medicine i rehabilitacije. Svi ispitanici su ispunili PDQL (eng. *Parkinson's disease quality of life questionnaire*) upitnik u turskoj verziji. Ovaj upitnik sadrži 37 pitanja raspoređenih u četiri domene: simptomi bolesti (14), sustavni simptomi (7), emocionalno funkcioniranje (9) i društveno funkcioniranje (7). Odgovori ispitanika označeni su Likertovom skalom od pet stupnjeva pri čemu stupnjevi označavaju: sve vrijeme (1), većinu vremena (2), povremeno (3), rijetko (4), nikad (5). Rezultati navedenog istraživanja su dali sljedeće rezultate: prosječna ocjena za simptome bolesti je iznosila $47,72 \pm 9,51$, za sustavne simptome $23,85 \pm 5,14$, za društveno funkcioniranje $22,92 \pm 5,99$ i $30,80 \pm 6,29$ za emocionalno funkcioniranje (Dereli i sur., 2015). Usporedimo li ove rezultate s našim istraživanjem, možemo reći da je narušenost kvalitete života slična.

Tablica 8 Dimenzija kvalitete života oboljelih od PB-a utvrđene upitnikom SF-36 (N=39)

Karakteristike	Srednja vrijednost \pm SD	Medijan (25 % - 75 %)	Minimum	Maksimum
Prosječno zdravlje	53,6 \pm 23,0	57,0 (29,9 – 73,6)	10,4	85,4
Fizičko zdravlje	48,3 \pm 26,5	47,5 (23,1 – 73,8)	7,5	90
Psihičko zdravlje	59,0 \pm 25,8	69,3 (32,6 – 82,1)	12	95,5
Percepcija općeg zdravlja	37,8 \pm 19,4	40 (20 – 55)	5	85
Fizičko funkcioniranje	43,2 \pm 31,7	35 (15 – 65)	0	100
Fizička ograničenja	51,9 \pm 50,1	100 (0 – 100)	0	100
Tjelesni bolovi	60,2 \pm 29,6	65 (33 – 88)	0	100
Vitalnost i energija	52,2 \pm 20,7	50 (40 – 70)	10	90
Psihičko zdravlje	62,6 \pm 18,1	64 (52 – 76)	24	96
Socijalno funkcioniranje	67,3 \pm 31,5	88 (25 – 88)	0	100
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	53,8 \pm 50,5	100 (0 – 100)	0	100

Oboljeli uglavnom nemaju problema sa žvakanjem jer imaju zdrave zube ili umjetno zubalo koje im omogućuje normalno žvakanje. Samo 15 % ispitanika ponekad ima problema sa žvakanjem i gutanjem i ovaj podatak je pozitivan jer bi problemi sa zubima mogli dodatno smanjiti količinu unesene hrane i suziti izbor namirnica te time pogoršati stanje organizma što na kraju može dovesti do malnutricije (**Slika 7**). 41 % ispitanika ima problema sa zatvorom, a 43 % ispitanika ima problema sa spavanjem. Zatvor i problemi sa spavanjem su jedni od najučestalih nemotoričkih simptoma koji se javljaju kod bolesnika. Zatvor pogoršava i smanjena fizička aktivnost uslijed motoričkih simptoma, a koja je neophodna za rad crijeva. Smetnje sna su najraniji nemotorički simptom PB, a uzroci mogu biti razni. Sama bolest

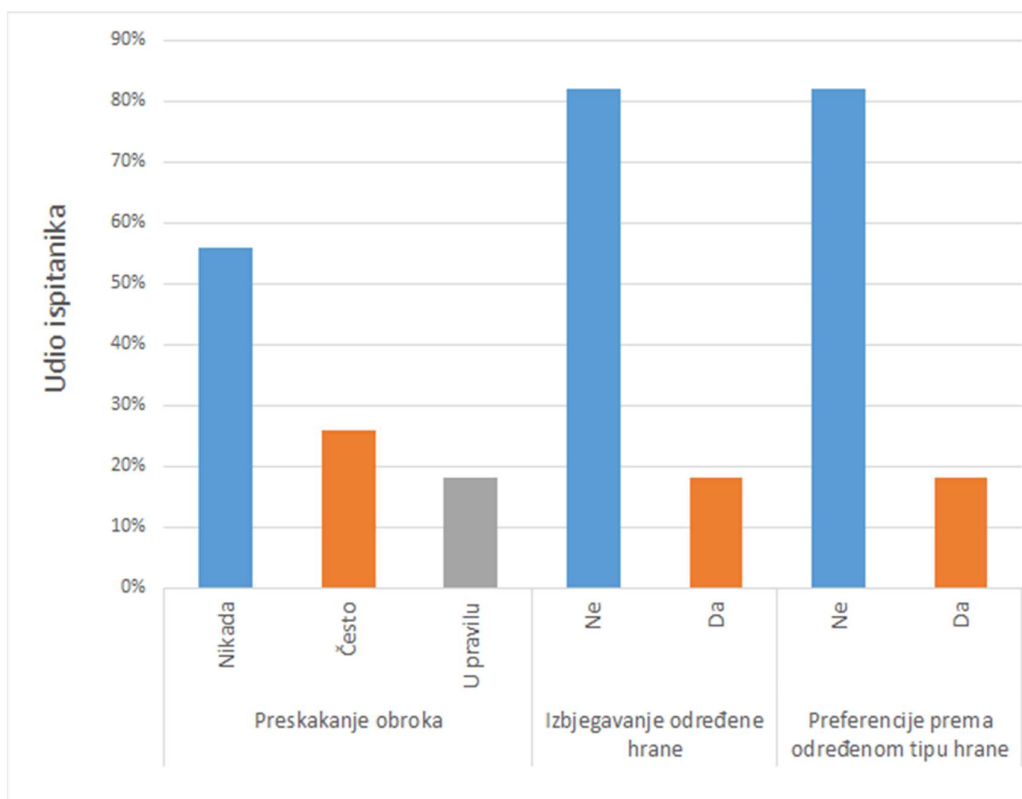
pridonosi pojačanoj pospanosti zbog manjka dopamina te neki lijekovi također pridonose pospanosti (Tomić, 2016).



Slika 7 Prikaz problema sa njuhom, gutanjem, žvakanjem, zatvorom i spavanjem kod oboljelih od PB-a (N=39)

Preko 50 % oboljelih od PB-a je izgubilo osjet njuha (**Slika 7**) no oboljeli u pravilu nisu svjesni gubitka njuha koji najčešće prethodi pojavi simptoma bolesti (Tomić, 2016). Kod oboljelih od PB-a često dolazi do gubitka tjelesne mase kako bolest napreduje. Uzroci mogu biti mučnina od lijekova ili veliki broj nemotoričkih simptoma, kao što su usporenost rada želuca i crijeva, smetnje gutanja te gubitak teka uslijed oslabljenog njuha (Tomić, 2016). Od ukupnog broja oboljelih njih 25 % je izjavilo da su u posljednja tri mjeseca smršavili, dok je 18 % izjavilo kako su se u istom periodu udebljali.

Većina ispitanika nikada ne preskače obroke (56 %), a njih 82 % je izjavilo da nikada ne izbjegavaju neku određenu hranu zbog bolesti. Također 82 % ispitanika je izjavilo da nemaju posebne preferencije prema nekoj hrani. Valja istaknuti da je 18 % ispitanika izjavilo da izbjegava mliječne proizvode i ljutu, začinjenu hranu, a kao hranu koju posebno preferiraju naveli su voće, variva te slatku hranu (kolače, slatkiše) (**Slika 8**).



Slika 8 Navika preskakivanja obroka te izbjegavanje i preferencija određene hrane u oboljelih od PB-a (N=39)

PB zahtijeva pravilnu i uravnoteženu prehranu kako bi se postigla zadovoljavajuća razina energije i bolji učinak lijekova. Promatranjem utjecaja općih prehrambenih navika i dimenzija kvalitete života, utvrđena je značajna pozitivna korelacija između broja obroka u danu i dimenzije vitalnosti i energije ($\rho=0,355$, Spearmanov rang korelacija, $p<0,05$). Oboljeli od PB-a vrlo često osjećaju neugodu zbog sporosti i neurednosti u jelu pa počinju izbjegavati jesti pred drugim ljudima i povlače se u sebe (Tomić, 2016). Posebno je važno naglasiti ulogu obitelji te smanjiti socijalnu izolaciju i poticati druženje (Tomić, 2016). S druge strane, ispitanici koji često preskaču obroke imaju jače izraženu dimenziju tjelesne boli za razliku od ispitanika koji nikada ne preskaču obroke ($p=0,022$). Ovi rezultati dodatno naglašavaju važnost i ulogu redovitog uzimanja obroka jer je nekoliko istraživanja otkrilo da pacijenti s PB imaju niži prag tolerancije za bol te se poremećaj osjeta za bol može javiti u 65 % pacijenata (Martinez-Fernandez i sur., 2016).

5. ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Rezultati direktnih antropometrijskih mjerenja ne govore u prilog pothranjenosti, već visokoj prevalenciji povećane tjelesne mase i pretilosti. Srednji ITM iznosi $30,5 \text{ kg/m}^2$. Niti jedan oboljeli ne spada u kategoriju pothranjenih, a samo jedna žena je u kategoriji normalnog statusa uhranjenosti. Povećana tjelesna masa je utvrđena kod 40 % oboljelih a 47 % je pretilih. Prosječna vrijednost udjela masnog tkiva iznosi 30,7 % i u skladu je s ostalim antropometrijskim pokazateljima statusa uhranjenosti. Prema statusu uhranjenosti, kod oboljelih od PB-a veliki problem predstavlja visceralna debljina i vezani kardiometabolički rizici. Ipak, prema udjelu mišićnog tkiva, čak 68 % oboljelih od PB-a ima sniženi udio mišićnog tkiva (36,9 – 31,6 % za muškarce i 27,9 – 21,6 % za žene) dok njih 13 % ima značajno snižen udio mišićnog tkiva ($< 31,5 \%$ za muškarce i $< 21,5 \%$ za žene).
2. Od ukupnog broja oboljelih od PB-a obuhvaćenih ovim istraživanjem, prema MNA-SF upitniku 31 % ih je u riziku od pothranjenosti, prema MST upitniku njih 15 % a prema SNAQ upitniku čak 56 % oboljelih od PB-a je u riziku od pothranjenosti. Rizik od pothranjenosti je češći kod pretilih ispitanika (prema ITM-u) prema MNA-SF upitniku ($p=0,003$) i MST upitniku ($p=0,016$), kao i ukoliko su ispitanici imali niži udio mišićnog tkiva ($p=0,017$). Utvrđena je značajna negativna korelacija između MNA-SF i MST ($\rho=-0,422$) i značajna pozitivna korelacija između MST i SNAQ skorova ($\rho=0,382$). Dobiveni rezultati govore u prilog primjeni MNA-SF i MST upitnika za procjenu rizika od pothranjenosti u oboljelih od PB-a.
3. Utvrđeni su drugi čimbenici rizika povezani s uzimanjem hrane koji bi mogli pogoršati status uhranjenosti, odnosno povećati rizik za pothranjenost: 44 % ponekad preskače obroke, više od 50 % je izgubilo osjet njuha, 15 % ponekad ima problema sa žvakanjem i gutanjem, 41 % ispitanika ima problema sa zatvorom a 43 % ima problema sa spavanjem.

6. LITERATURA

- Abbott RD, Ross GW, White IR, Nelson JS, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, Blanchette PL, Popper JS, Petrovitch H (2002) Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *American Academy of Neurology*, 59(7).
- Agroklub, *Zaštitna sredstva (pesticidi)*. <https://www.agroklub.com/zastitna-sredstva/> [2.2.2019.]
- Alatriste-Booth, V., Rodríguez-Violante, M., Camacho-Ordoñez, A., & Cervantes-Arriaga, A. (2015). Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(3):241–245.
- Alcalay RN, Y Gu, Mejia-Santana H, Cote L, Marder KS, Scarmeas N (2012) The Association between Mediterranean Diet Adherence and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(6):771-774.
- Allès B, Samieri C, Féart C, Jutand M-A, Laurin D, Barberger-Gateau P (2012). Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutrition Research Reviews*, 25(02):207–222.
- Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A (2014). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(D1):D789–D798.
- Aridi YS, Walker JL, Wright ORL (2017) The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*, 9:674-697.
- Ascherio A i Schwarzschild MA (2016) The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurology*, 15:1257-72.
- Babić T, Mahović D (2008) Parkinson's Disease – Challenges in New Drug Development. *Collegium Antropologicum*, 32(4):1275-1281.
- Banjari I, Vukoje I, Mandić M (2014) Brain food : how nutrition alters our mood and behaviour. *Food in Health and Disease*, 3(1):13-21.
- Barichella M, Cereda E, Pezzoli G (2009) Major Nutritional Issues in the Management of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 24(13):1881–1892.
- Baumgartner, R. N. (2000). Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 904:437-448.
- Bachmann CG, Trenkwalder C (2006) Body weight in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(11):1824-1830.
- Belcastro V, Pierguidi L, Castrioto A, Menichetti C, Gorgone G, Lentile R, Pisani F, Rossi A, Calabresi P, Tambasco N (2010) Hyperhomocysteinemia recurrence in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*, 17:661-665.
- Calder P (2010) Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*, 2(3):355-374.

- Cassani E, Barichella M, Ferri V, Pinelli G, Iorio L, Bolliri C, Pezzoli G (2017) Dietary habits in Parkinson's disease: Adherence to Mediterranean diet. *Parkinsonism & Related Disorders*, 42:40–46.
- Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, de van der Schueren MA, Singer P (2015) Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*, 34(3):335-340.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5:235-245.
- Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X (2009) Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American Journal of Epidemiology*, 169(9):1064-1069.
- Dereli E, Yaliman A, Kuru Colaka T, Cakmak A, Razak Ozdincler A, Badili Demirbas S (2015) Turkish version study of „Parkinson disease quality of life questionnaire“ (PDQL). *Archives of Neuropsychiatry*, 52:128-132.
- Donini LM, Savina C, Rosano A, De Felice MR, Tassi L, De Bernardini L, Pinto A, Giusti AM, Cannella C (2003) MNA predictive value in the follow-up of geriatric patients. *Journal of Nutrition Health and Ageing*, 7:282–293.
- Earhart GM, Ellis T, Nieuwboer A, Dibble LE (2012) Rehabilitation and Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2012:1–3.
- Feldman RG, Ratner MH (2005) Environmental Toxins and Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 6:51-58.
- Fiszer U, Michałowska M, Baranowska B, Wolińska-Witort E, Jeske W, Jethon M, Piaścik-Gromada M, Marcinowska-Suchowierska E (2010) Leptin and ghrelin concentrations and weight loss in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 121(4):230-236.
- Gagne JJ, Power MC (2010) Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 74:995-1002.
- Gallagher D, Heymsfield S.B, Heo M, Jebb S.A, Murgatroyd P.R, Sakamoto Y (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3):694-701.
- Gašparović I, Starčević-Čizmarević N, Perković O, Antončić I, Kapović M, Ristić S (2013) Genetika neurodegenerativnih bolesti. *Medicina fluminensis*, 49(2):144-156.
- Gao X, Chen H, Choi HK, Curhan G, Schwarzschild MA, Ascherio A (2008) Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *American Journal of Epidemiology*, 167(7):831-8.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 56:33-39.

- Guigoz Y, Vellas B (1999) The Mini Nutritional Assessment (MNA) for grading the nutritional state of elderly patients: presentation of the MNA, history and validation. *Nestle Nutrition Workshop Series Clin Perform Programme*, 1:3–11.
- Guyonnet S, Rolland Y (2015) Screening for Malnutrition in Older People. *Clinics in Geriatric Medicine*, 31(3):429-437.
- Hairi NN, Bulgiba A, Guat Hiong T, Mudla I (2012) Sarcopenia in Older People. *Geriatrics*, 29-40.
- HZJZ, Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Svjetski dan Parkinsonove bolesti, 2018. <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti/> [04.02.2019.]
- Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J (2006) Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 67(11):1955–1959.
- Ibrahimagić O, Smajlović Dž, Dostović Z, Pašić Z, Šehanović A, Hodžić R (2012) Hiperhomocisteinemija u pacijenata s ishemijskom cerebrovaskularnim inzultom i njezino liječenje. *Medicus*, 21(2):267-272.
- Janković J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79:368–376.
- Janković J, Poewe W (2012) Therapies in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 25(4):433-447.
- Jelić I: Liječenje Parkinsonove bolesti primjenom levodope putem perkutane duodenostome. *Diplomski rad*. Medicinski fakultet, Zagreb, 2016.
- Klapec T, Strelec I: *Prehrambena biokemija*. Prehrambeno-tehnološki fakultet, Osijek, 2017.
- Koršić M, Fišter K, Ivanković D, Jelčić J (2011) Visceralna debljina. *Liječnički Vjesnik*, 133:284-287.
- Leon-Sanz M, Valero MA (2017) Screening and Assessment of Malnutrition. U *Nutrition in Neurologic Disorders*, str. 19-38. Springer International Publishing, Madrid, 2017.
- Lin MT, Beal MF (2006) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443:787-795.
- Lingor P, Carboni E, Koch JC (2017) Alpha-synuclein and iron: two keys unlocking Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8):973–981
- Liu R, Guo X, Park Y, Wang J, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Chen H (2013) Alcohol Consumption, Types of Alcohol, and Parkinson's Disease. *PloS One*, 8(6):1-7.
- Ma K, Xiong N, Shen Y, Han C, Liu L, Zhang G, Wang L, Guo S, Guo X, Xia Y, Wan F, Huang J, Lin Z, Wang T (2018) Weight Loss and Malnutrition in Patients with Parkinson's Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10:1.

- Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P (2016) The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Movement Disorders*, 31(8):1080-1094.
- Miletić M, Šklempe Kokić I, Vuletić V, Radišić D (2016) Povezanost depresije i fizičke aktivnosti kod pacijenata s Parkinsonovom bolešću. *Physiotherapia Croatica*, 14(1):156-160.
- Mišigoj-Duraković M, Sorić M, Duraković Z (2014) Antropometrija u procjeni kardio-metaboličkog rizik. *Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 65:19-27.
- Moehlecke M, Canani LH, Silva LO, Trindade MR, Friedman R, Leitao CB (2016). Determinants of body weight regulation in humans. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 60:152–162.
- Mori MA, Delattre AM, Carabelli B, Pudell C, Bortolanza M, Staziaki PV, Visentainer JV, Montanher PF, Del Bel EA, Ferraz AC (2018) Neuroprotective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the 6-OHDA model of Parkinson's disease is mediated by a reduction of inducible nitric oxide synthase. *Nutritional Neuroscience*, 21(5):341-351.
- Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT (2015) MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dementia*, 11(9):1007–1014.
- Morris MC (2016) Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1367(1):31–37.
- Mythri RB, Harish G, Raghunath N, Srinivas Bharath MM (2011) Therapeutic Potential of Polyphenols in Parkinson's Disease. National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), India, 115-149.
- Nam GE, Kim SM, Han K, Kim NH, Chung HS, Kim JW, Han B, Choi KM, Yu JH, Park YG, Choi KM (2018) Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *PLOS Medicine*, 15(8).
- Nozaki S, Saito T, Matsumura T, Miyai I, Kang J (1999) Relationship between weight loss and dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku*, 39:1010-1014.
- Olanow CW, Kieburtz K, Per Odin, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanagunas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, LCIG Horizon Study Group (2014) Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Study of Continuous Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease. *Lancet Neurology*, 13(2):141–149.
- Palacios N, Gao X, McCullough ML, Xiang G, Jacobs EJ, Patel AV, Mayo T, Schwarzschild MA, Ascherio A (2011) Obesity, diabetes, and risk of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26:2253–2259.

- Pålhagen S, Heinonen E, Hägglund J, Kaugesaar T, Mañki-Ikola O, Palm R, Swedish Parkinson Study Group (2006) Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology*, 66:1200-1206.
- Parkinson Study Group (2002) A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease – The TEMPO Study. *Archives of Neurology*, 59:1937-1943.
- Perić M, Telarović S (2012) Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti. *Neurologia Croatica*, 61:1-2.
- Perlmutter JS (2009) Assessment of Parkinson Disease Manifestations. *Current Protocols in Neuroscience*, 49(101):1-4.
- Petrucelli L, O'Farrell C, Lockhart JP, Baptista M, Kehoe K, Vink L, Choi P, Wolozin B, Farrer M, Hardy J, Cookson MR (2002) Parkin Protects against the Toxicity Associated with Mutant α -Synuclein: Proteasome Dysfunction Selectively Affects Catecholaminergic Neurons. *Neuron*, 36:1007-1019.
- Prell T, Perner C (2018) Disease Specific Aspects of Malnutrition in Neurogeriatric Patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10:80.
- Relja M (2004) Parkinsonova bolest - etiologija, dijagnostika i liječenje. *Medix*, 52(10):107-108.
- Ribeiro SML, Kehayias JJ (2014) Sarcopenia and the Analysis of Body Composition. *Advances in Nutrition*, 5:260-267.
- Ricquier D (2006) Fundamental mechanisms of thermogenesis. *Comptes Rendus Biologies*, 329(8):578-586.
- Rothman SM, Griffioen KJ, Fishbein KW, Spencer RG, Makrogiannis S, Cong WN, Martin B, Mattson MP (2014) Metabolic abnormalities and hypoleptinemia in α -synuclein A53T mutant mice. *Neurobiology of Aging*, 35(5):1153-1161.
- Sääksjärvi K, Knekt P, Mannisto S, Lyytinen J, Jääskeläinen T, Kanerva N, Heliövaara M (2014) Reduced risk of Parkinson's disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *European Journal of Epidemiology*, 29(4):285-292.
- Saaksjarvi K, Knekt P, Mannisto S, Lyytinen J, Heliövaara M (2015) Prospective study on the components of metabolic syndrome and the incidence of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21(10):1148-1155.
- Sakuta H, Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, Numao A, Fujita H, Watanabe Y, Hirata K (2017) Serum uric acid levels in Parkinson's disease and related disorders. *Brain and Behavior*, 7(1).
- Sanseović T (2006) Zaštita kupusnjača od korova, bolesti i štetnika. *Glasnik zaštite bilja*, 4:59-64.
- Seidl SE, Santiago JA, Bilyk H, Potashkin JA (2014) The emerging role of nutrition in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(36):1-14.

- Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, Sar-Shalom D, Saiz A, Montoya JG, Navajas M, Palomera E, Clavé P (2012) Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age and Ageing*, 41:376–381.
- Shen L (2015) Associations between B vitamins and Parkinson's Disease. *Nutrients*, 7:7197-7208.
- Sheard J.M, S. Ash, P.A. Silburn, G.K. Kerr (2011) Prevalence of malnutrition in Parkinson's disease: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 69:520–532.
- Shidfar F, Darabkhani PB, Yazdanpanah L, Karkheiran S, Noorollahi-Moghaddam H, Haghani H (2016) Assessment of nutritional status in patients with Parkinson's disease and its relationship with severity of the disease. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 30:454.
- Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, Shimizu N, Iwai K, Chiba T, Tanaka K, Suzuki T (2000) Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nature Genetics*, 25:302-305.
- Stoever K, Heber A, Eichberg S, Brixius K (2017) Sarcopenia and Predictors of Skeletal Muscle Mass in Elderly Men With and Without Obesity. *Gerontology & Geriatric Medicine*, 3:1-8.
- Škarda A: Uporaba insekticidnih biljnih vrsta u bilinogojstvu. *Diplomski rad*. Agronomski fakultet, Zagreb, 2014.
- Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, Tan EK, Yu MC (2007) Differential Effects of Black versus Green Tea on Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 167(5):553-560.
- Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Sasaki S, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M, Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group (2011) Intake of Japanese and Chinese teas reduces risk in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17:446-450.
- Tomić S, Pekić V, Popijač Ž, Pucić T, Petek M, Gilman Kurić T, Mišević S, Palić Kramarić R (2017) What increases the risk of malnutrition in Parkinson's disease? *Journal of the Neurological Sciences*, 375:235-238.
- Tomić S: *Parkinsonova bolest - priručnik za bolesnike*. „Buđenje“ Udruga bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti, Osijek, 2016.
- Tomić S, Pekić V, Popijac Z, Pucic T, Vinkovic MP, Kuric TG, Popovic Z (2018) Hyperhomocysteinemia influenced malnutrition in Parkinson's disease patients. *Neurological Sciences*, 39(10):1691-1695.
- Trinh J, Farrer, M (2013) Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 9:445–454.

- Tucker LA, Erickson A, LeCheminant J, Bailey B (2015) Dairy Consumption and Insulin resistance: The Role of Body Fat, Physical Activity, and Energy Intake. *Journal of Diabetes Research*, 2015.
- Vranešić Bender D, Krznarić Ž, Reiner Ž, Tomek Roksandić S, Duraković Z, Kaić-Rak A, Smolej Narančić N, Bišnir J (2011) Hrvatske smjernice za prehranu osoba starije dobi, dio I. *Liječnički Vjesnik*, 133:231-240.
- Vranešić Bender D, Krznarić Ž (2008) Malnutricija – pothranjenost bolničkih pacijenata. *Medicus*, 17(1):71-79.
- Wang YL, Wang YT, Li JF, Zhang YZ, Yin HL, Han B (2015) Body Mass Index and Risk of Parkinson's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*, 10(6):1-12.
- Weisskopf MG, Weuve J, Nie H, Saint-Hilaire M-H, Sudarsky L, Simon DK, Hu H (2010) Association of Cumulative Lead Exposure with Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 118(11):1609–1613.
- Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S (2005) Appetite control. *Journal of Endocrinology*, 184:291-318.
- Xu L, Pu J (2016) Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. *Parkinson's Disease*, 1-10.
- Yang F, Trolle Lagerros Y, Bellocchio R, Adami H-O, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K (2014). Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain*, 138(2):269-275.
- Zlatić M (2016) Hipertenzija i primjena DASH dijeta. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*, 12(47):100-109.

<http://www.bioinstitut.hr/blog/kemija/ditiokarbamati-fungicidi-sirokog-spektra-95/>
[4.2.2019.]

7. PRILOZI

Ispitanik: _____

Datum: _____

Koje ste godine rođeni? _____ Spol: a) Muškarac b) Žena

Mjesto u kojem živite: _____ Živate (zaokružite): u braku / rastavljen/ samac

Koliko djece imate? _____ Koliko ljudi uz Vas živi u domaćinstvu? _____, od toga djece _____

Vi živite u: a) vlastitom stanu/kući b) u domu (starački dom) c) sa skrbnicima (uključuje i Vašu djecu)

Vaša stručna sprema: NK / SSS / VŠS / VSS / mr.sc. / dr.sc.

Trenutno ste (zaokružite): NEZAPOSLEN / ZAPOSLEN / U MIROVINI

Kojim novčanim iznosom raspolazete mjesečno (napišite iznos po osobi domaćinstva) _____

Koliko dugo imate dijagnozu Parkinsonove bolesti? _____

Kada su se prvi puta pojavili simptomi bolesti, koliko prije nego Vam je bolest potvrđena? _____

Kako bi ocijenili svoje stanje u smislu prisutnosti (off faza) ili odsustvu simptoma (on faza) jedan uobičajen tjedan

Uglavnom u *on fazi*Uglavnom u *off fazi*

Imate li dijagnozu neke druge bolesti?

- a) Kronični gastritis (koliko godina): _____
- b) Debljina
- c) Dijabetes tip 2 (koliko godina): _____
- d) Hipertenzija
- e) Kronična bolest jetre
- f) Drugo (napišite koja bolest): _____

Jeste li u periodu od zadnjih 6 mjeseci imali neki od simptoma (možete zaokružiti više odgovora)?

- | | |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| a) Nadutost | k) Zaboravljivost |
| b) Žgaravica | l) Bezvoljan sam |
| c) Mučnina | m) Loša koncentracija |
| d) Povraćanje | n) Ne mogu povezati osobe i događaje |
| e) Bol u stomaku (abdomenu) | o) Smušenost |
| f) Bol u crijevima | p) Vrtoglavica (blaga) |
| g) Plinovi | r) Tremor |
| h) Proljev (dijareja) | s) Drhtavica (a nije mi hladno) |

i) Zatvor (konstipacija)

j) Depresija

t) Problemi sa spavanjem (isprekidan san, ne mogu zaspati)

u) Promjena u apetitu (povećan ili smanjen)

Je li u zadnja 3 mjeseca došlo do promjene u Vašoj težini? a) Ne, jednako sam težak

b) Da, smršavio sam

c) Da, udebljao sam se

Ukoliko imate problema sa zatvorom (konstipacijom) na skali označiti koliko često imate problema s tim.

Nemam uopće

Stalno

Ukoliko imate problema sa gutanjem na skali označiti koliko često imate problema s tim.

Nemam uopće

Stalno

Ukoliko imate problema sa spavanjem na skali označiti koliko često imate problema s tim.

Nemam uopće

Stalno

Kakav Vam je osjet njuha? Označite na skali ako je od pojave simptoma bolesti došlo do promjene.

Osjet njuha mi je nepromijenjen
osjetim mirise

Gotovo uopće ne

Imate li problema sa žvakanjem?

a) Nemam jer imam potpuno zdrave zube (protezu)

b) Imam problema sa žvakanjem jer nemam sve zube

Koristite li lijekove?

a) Ne, nikakve

b) Lijekovi protiv bolova (koje i u kojoj dozi): _____

c) Lijekove za smirenje (koje i u kojoj dozi): _____

d) Lijekove za spavanje (koje i u kojoj dozi): _____

e) Drugo (koje i u kojoj dozi): _____

Jeste li ikada probali neke u narodu korištene lijekove, npr. biljne čajeve i sl. I ako jesu jeste li primijetili ikakav
efekat na Vaše zdravlje?

Koliko puta na dan jedete? _____

Dešava li Vam se da preskačete obroke?

a) ne, nikada

b) da, često (3 do 4 dana u toku tjedna jedem redovno)

c) da, u pravilo (imam 1 do 2 obroka na dan)

a) DA (koliko godina?) _____

b) NE SADA, no prije sam pušio/la (koliko godina?) _____

c) NE, nikada nisam pušio/la

Ako pušite i sada, koliko cigareta dnevno popušite: a) s vremena na vrijeme d) jedna kutija dnevno

b) do 5 cigareta dnevno e) više od 1 kutije dnevno

c) pola kutije dnevno

Izbjegavate li neku hranu zbog Vaše bolesti (primijetili ste da Vam smeta)?

a) Ne

b) Da (koju) _____

Je li neku hranu posebno preferirate, volite i često ju jedete?

a) Ne, ništa posebno

b) Da (koju) _____

MNA (Mini Nutritional Assessment)

- A. Je li Vam se smanjio unos hrane tijekom posljednja tri mjeseca uslijed gubitka apetita, probavnih problema, problema sa žvakanjem ili gutanjem?
 0 = ozbiljno smanjenje unosa hrane
 1 = umjereno smanjenje unosa hrane
 2 = nema smanjenja unosa hrane
- B. Gubitak težine tijekom posljednja tri mjeseca:
 0 = gubitak težine veći od 3 kg
 1 = ne znam
 2 = gubitak težine između 1 i 3 kg
 3 = nema gubitka težine
- C. Koliko ste pokretni?
 1 = vezan/a sam uz krevet ili stolicu
 2 = sposobni dignuti se iz kreveta/ ustati sa stolice, ali ne idu van
 3 = mogu ići van
- D. Jeste li pretrpjeli psihološki stres ili akutnu bolest tijekom posljednja 3 mjeseca?
 0 = da
 1 = ne
- E. Neuropsihološki problemi:
 0 = teška demencija ili depresija
 1 = blaga demencija
 2 = nema psiholoških problema

MST (Malnutrition Screening Tool)

1. Jeste li u posljednje vrijeme izgubili na težini bez da ste to htjeli?
 0 = ne
 2 = nisam siguran/na
- Ukoliko ste izgubili na težini, koliko ste izgubili?
 1 = 1,8 – 5,9 kg (*označite ako imate gubitak od 1,5 – 6 kg*)
 2 = 6,4 – 10,4 kg (*za 6 do 10 kg*)
 3 = 10,9 – 15,0 kg (*od 10,0 do 15,0 kg*)
 4 = 15,4 i više kg (*više od 15 kg*)
 5 = nisam siguran/a
2. Jeste li zbog smanjenog (lošijeg) apetita jeli manje?
 0 = ne
 1 = da

SNAQ^{RC} (za osobe koje imaju manje od 65 godina)

Jeste li izgubili na težini bez da ste to htjeli?

- a) Više od 3 kg u proteklih mjesec dana
- b) Više od 6 kg u proteklih 6 mjeseci

Možete li jesti i piti samo uz nečiju pomoć? a) Da b) Ne

Je li Vam se smanjio apetit u proteklih mjesec dana? a) Jeste b) Nije

SNAQ⁶⁵⁺ (pitanja se odnose na osobe koje imaju više od 65 godina)

Jeste li u posljednjih 6 mjeseci izgubili 4 ili više kilograma bez da ste to htjeli?

- a) da
- b) ne

Ukoliko osoba ne zna odgovor na pitanje, odnosno ne zna procijeniti pitati ih (zaokružiti one odgovore na koje osoba odgovori potvrdno):

- i) Je li Vam odjeća postala prevelika?
- ii) Jeste li u zadnje vrijeme morali jače zategnuti remen?
- iii) Je li Vam sat labaviji na ruci?

Imate li slabiji apetiti posljednjih tjedana?

- a) da
- b) ne

Možete li prošetati 15 koraka gore-dolje na stubištu bez odmora?

- a) da
- b) ne

Ukoliko se osoba više ne može penjati stubama, pitati slijedeća pitanja:

- i) Jeste li u stanju šetati vani, na otvorenom 5 minuta bez odmora?
- ii) (za nepokretne osobe) Jeste li u stanju sami pokretati svoja invalidska kolica 5 minuta bez odmora?

Prilog 1. Upitnik SF-36**SF- 36**

Sada ću Vam postaviti nekoliko pitanja o Vašem zdravlju, te onome što radite.
Čitajte polako, slijedite tekst i ponovite ako je potrebno. Zaokružite točne odgovore.

I.

Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje: (zaokružite jedan odgovor)

- | | |
|-----------------|---|
| odlično | 1 |
| vrlo dobro | 2 |
| dobro | 3 |
| zadovoljavajuće | 4 |
| loše | 5 |

II.

U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje?
(zaokružite jedan odgovor)

- | | |
|--|---|
| puno bolje nego prije godinu dana | 1 |
| malo bolje nego prije godinu dana | 2 |
| otprilike isto kao i prije godinu dana | 3 |
| malo lošije nego prije godinu dana | 4 |
| puno lošije nego prije godinu dana | 5 |

III.

Sljedeća pitanja se odnose na aktivnosti kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana.

Ograničava li Vas trenutno Vaše zdravlje u obavljanju tih aktivnosti?

Ako DA, u kojoj mjeri?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

AKTIVNOSTI	DA puno	DA malo	NE nimalo
a) fizički naporne aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima	1	2	3
b) umjereno naporne aktivnosti, kao što su pomicanje stola, vožnja biciklom, bočanje i sl.	1	2	3
c) podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
d) uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova)	1	2	3
e) uspinjanje uz stepenice (jedan kat)	1	2	3
f) saginjanje, klečanje ili pregibanje	1	2	3
g) hodanje više od 1 kilometra	1	2	3
h) hodanje oko pola kilometra	1	2	3
i) hodanje 100 metara	1	2	3
j) kupanje ili oblačenje	1	2	3

IV.

Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema zbog svog fizičkog zdravlja?
(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a) skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
b) obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
c) niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
d) imali ste poteškoća pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	1	2

V.

Jeste li u protekla 4 tjedna imali neke od dolje navedenih problema na poslu ili pri obavljanju nekih drugih svakodnevnih aktivnosti zbog bilo kakvih emocionalnih problema (npr. osjećaj depresije ili tjeskobe)?
(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
a) skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
b) obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
c) niste obavili posao ili druge aktivnosti onako pažljivo kao obično	1	2

VI.

U kojoj su mjeri u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima?
(zaokružite jedan odgovor)

- | | |
|----------------|---|
| uopće ne | 1 |
| u manjoj mjeri | 2 |
| umjereno | 3 |
| prilično | 4 |
| izrazito | 5 |

VII.

Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna?
(zaokružite jedan odgovor)

- | | |
|------------|---|
| nikakve | 1 |
| vrlo blage | 2 |
| blage | 3 |
| umjerene | 4 |
| teške | 5 |
| vrlo teške | 6 |

VIII.

U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali na Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)?
(zaokružite jedan odgovor)

uopće ne	1
malo	2
umjereno	3
prilično	4
izrazito	5

IX.

Sljedeća pitanja govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna. Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali.

Koliko ste se vremena u protekla 4 tjedna:
(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	stalno	skoro uvijek	dobar dio vremena	povremeno	rijetko	nikada
a) osjećali puni života?	1	2	3	4	5	6
b) bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
c) osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedriti?	1	2	3	4	5	6
d) osjećali spokojnim i mirnim?	1	2	3	4	5	6
e) bili puni energije?	1	2	3	4	5	6
f) osjećali malodušnim i tužnim?	1	2	3	4	5	6
g) osjećali iscrpljenim?	1	2	3	4	5	6
h) bili sretni?	1	2	3	4	5	6
i) osjećali umornim?	1	2	3	4	5	6

X.

Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini itd.)?
(zaokružite jedan odgovor)

stalno	1
skoro uvijek	2
povremeno	3
rijetko	4
nikada	5

XI.

Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?
(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	potpuno točno	uglavnom točno	ne znam	uglavnom netočno	potpuno netočno
a) čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
b) zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	1	2	3	4	5
c) mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
d) zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5